

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2002年11月28日 (28.11.2002)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 02/094319 A1

(51)-国際特許分類: A61K-45/00, 31/197, A61P-1/16, 35/00

大字高家5192-MI-Casa-3-B-Nagano (JP); 西村俊洋
(NISHIMURA,Toshihiro) [JP/JP]; 〒399-8304 長野県
南安曇郡穂高町大字柏原4511 Nagano (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP02/04601

(22) 国際出願日: 2002年5月13日 (13.05.2002)

(81) 指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS,
LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2001-149775 2001年5月18日 (18.05.2001) JP(84) 指定国(広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW,
MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特
許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG,
CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).(71) 出願人(米国を除く全ての指定国について): キッセイ
イ薬品工業株式会社 (KISSEI PHARMACEUTICAL
CO., LTD.) [JP/JP]; 〒399-8710 長野県 松本市 芳野19
番48号 Nagano (JP).

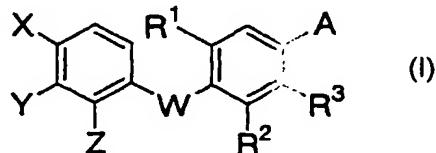
(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人(米国についてのみ): 大野田秀樹
(OHNOTA, Hideki) [JP/JP]; 〒390-0823 長野県 松本市
中山1979-1 Nagano (JP). 林守道 (HAYASHI, Morimichi) [JP/JP]; 〒390-0862 長野県 松本市 宮渕1-1-37
マリン・ラ・セーヌ 203 Nagano (JP). 黒田淳二
(KURODA, Junji) [JP/JP]; 〒390-0812 長野県 松本市
県1-3-61 Nagano (JP). 小松良充 (KOMATSU, Yoshimitsu) [JP/JP]; 〒399-8204 長野県 南安曇郡 豊科町添付公開書類:
— 国際調査報告書2文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイドスノート」を参照。

(54) Title: PREVENTIVE OR RECURRENCE-SUPPRESSIVE AGENTS FOR LIVER CANCER

(54) 発明の名称: 肝癌の予防または再発抑制剤

WO 02/094319 A1

or the like; Y is alkyl, -Q-T (wherein Q is O, CH₂, CH(OH), or the like; and T is optionally substituted aryl or the like); Z is hydrogen, alkoxy, or the like; and A is -NHCO-Y¹-CO₂R⁸, -CH₂CH(R⁹)NR¹⁰R¹¹, or the like.(57) Abstract: Preventive or recurrence-suppressive agents for liver cancer containing as the active ingredient thyroid hormone receptor agonists, having an effect of inhibiting the expression of liver estrogen sulfotransferase; and usage of the agents. The thyroid hormone receptor agonists are preferably compounds represented by the general formula (I) or pharmaceutically acceptable salts thereof: (I) where R¹ and R² are each alkyl, halogeno, or the like; R³ is hydrogen, alkyl, halogeno, or the like; X is hydroxyl or the like; W is O, S, CH₂, or the like; Y is alkyl, -Q-T (wherein Q is O, CH₂, CH(OH), or the like; and T is optionally substituted aryl or the like); Z is hydrogen, alkoxy, or the like; and A is -NHCO-Y¹-CO₂R⁸, -CH₂CH(R⁹)NR¹⁰R¹¹, or the like.

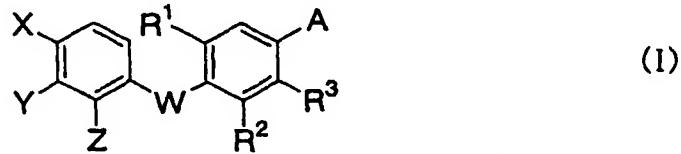
[統葉有]



(57) 要約:

本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、好ましくは一般式 (I) :

(R¹及びR²はアルキル基、ハロゲン原子等を表し、R³は水素、アルキル、



ハロゲン等を表し、Xは水酸基等を表し、WはO、S、CH₂等を表し、Yはアルキル、-Q-T (QはO、CH₂、CH(OH)等を表し、Tは置換されてもよいアリール基などを表す) 等を表し、Zは水素、アルコキシ等を表し、Aは-NHCO-Y¹-CO₂R⁸、-CH₂CH(R⁹)NR¹⁰R¹¹等を表す]で表される化合物またはその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する肝癌の予防または再発抑制剤、およびそれらの使用方法に関する。

明細書

肝癌の予防または再発抑制剤

5 [技術分野]

本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有し、好ましくはさらに肝グルタチオン低下作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストを有効成分として含有する肝癌の予防または再発抑制剤、およびその使用方法に関する。

10

〔背景技術〕

近年、多くの国において肝癌の発生率が増加している。わが国においては肝癌の90%以上がB型またはC型肝炎に起因する慢性肝炎疾患（特に肝硬変）を母地として発症すると考えられている（Tsukuma H.ら、N. Engl. J. Med., 15 993, 328巻, 1797）。

現在、肝癌の治療には外科手術、経皮的エタノール注入療法（Percutaneous ethanol injection therapy; PEIT）、肝動脈塞栓療法（Transcatheter arterial embolization; TAE）、経皮的マイクロ波凝固療法（percutaneous microwave coagulation therapy）、および制癌剤による薬物療法などが用いられている（吉川ら、医薬ジャーナル 35巻、1519～1524頁（1999））。

薬物療法としては、ドキソルビシン、エピルビシンなどのアントラサイクリン系、ニムスチンなどのニトロソウレア系、5-フルオロウラシルなどの代謝拮抗剤、マイトマイシンCなどの抗生物質、シスプラチンなどの白金錯体などの制癌剤が使用されているが、一般に肝癌は制癌剤に対して感受性が低いため、制癌剤単独での治療効果はPEITやTAEに比べて低いのが現状であり、現在、確実な治療効果を有する薬剤はない（岡田ら、総合臨床 50巻、262～267頁（2001））。

肝癌はいったん発症すると難治性の経過をたどることが多く、また他の臓器の癌と異なり根治的治療後も再発率が極めて高く、例えば、根治的肝切除後、

5 年以内に 70 ~ 90 % の症例で残肝再発がみられ (Ikeda K. ら, Cancer 199
3, 71巻, 19頁) 、治療上大きな問題点となっている。これは、肝癌が、他の臓器の癌とは異なり、多中心性発癌、すなわち前癌病変である癌発生母地が広範囲に形成され、従来の外科手術や P E I T などの治療では肝癌の再発を有効に抑制できないためと考えられている。このため肝癌の予防または再発抑制のための新規な薬剤の開発が切望されている。

10 甲状腺ホルモンは、哺乳動物の正常な発育および分化に不可欠であり、代謝恒常性の維持に重要な役割を果たしている。例えば、甲状腺ホルモンは、脂質、糖質およびタンパク質の代謝、エネルギー代謝などの代謝制御に関与し、さらには心拍数、心収縮力、末梢血管の抵抗などの心血管系機能にも深く影響を及ぼしている。

15 天然に存在する甲状腺ホルモンの活性体である 3, 5, 3' - トリヨード-
L-サイロニン (T3) は、核内の甲状腺ホルモン受容体 (TR) に結合する。T3 と TR とから形成される複合体は、標的遺伝子の上流域にある甲状腺ホルモン応答配列 (TRE) と称される、T3 調節遺伝子のプロモーター領域に結合し、この遺伝子の発現を活性化または抑制する。甲状腺ホルモンが示すほとんど作用は、この核内での遺伝子の発現を調節することによってもたらされると考えられている。

20 Ledda-Columbano GM らは、ラット肝化学発癌モデルにおいて、3, 5, 3' - トリヨード-
L-サイロニン (T3) の投与により肝癌の発生が減少し、肺への転移が抑制されることを報告している (Cancer Res., 2000, 60(3): 603-9 頁)。しかしながら、甲状腺ホルモンのどのような作用が、肝発癌を抑制しているのかについては明らかになっていないため、全ての甲状腺ホルモンアナロジーに同様の作用が有るかどうかについては不明である。また、甲状腺ホルモン 25 そのものを肝発癌の抑制剤として使用することは、その全身作用として、頻脈・不整脈を伴う心機能亢進や、四肢の振戦、筋肉の萎縮などのリスクがあることが知られているため、困難であると考えられている。

甲状腺ホルモンと類似の作用を有する様々な甲状腺ホルモン受容体アゴニストが報告されている。

WO 01/60784、WO 01/94293には、肥満症、高脂血症、アテローマ性動脈硬化症、うつ病、骨粗しょう症、甲状腺機能低下症、甲状腺腫、甲状腺癌、線内障、心不整脈、うつ血性心不全、皮膚疾患の予防または治療に有用である甲状腺ホルモン受容体リガンド、当該リガンドを有効成分として含有する医薬組成物、および当該リガンドの製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

JP 06/172275には、高脂血症、アテローマ性動脈硬化症の予防または治療に有用なヘテロ酢酸誘導体、当該誘導体を有効成分として含有する医薬組成物、および当該誘導体の製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

JP 61/167643には、肥満症、高脂血症、アテローム性動脈硬化症の予防または治療に有用である、甲状腺ホルモン様作用を有する化合物、当該化合物を有効成分として含有する医薬組成物、および当該化合物の製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

EP 1033364、EP 1088819、EP 1127882、EP 1148054、WO 00/51971、WO 01/72692には、肥満症、糖尿病、高脂血症、アテローマ性動脈硬化症、線内障、心不整脈、皮膚疾患、甲状腺疾患、甲状腺機能低下症、甲状腺癌、高血圧、うつ血性心不全、うつ病、骨粗しょう症、脱毛の治療に有用である甲状腺ホルモン受容体リガンド、当該リガンドを有効成分として含有する医薬組成物、および当該リガンドの製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

WO 01/70687、WO 01/90053には、高コレステロール血症、アテローマ動脈硬化症の予防または治療に有用な甲状腺ホルモン受容体リガンドが開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

WO 00/39077、WO 01/98256には、肥満症、高コレステロール血症、アテローマ性動脈硬化症、うつ病、骨粗しょう症、甲状腺機能低下

症、甲状腺腫、甲状腺癌、線内障、心不整脈、うっ血性心不全、皮膚疾患の予防または治療に有用である甲状腺ホルモン受容体リガンド、当該リガンドを有効成分として含有する医薬組成物、および当該リガンドの製造方法が開示されている。これらの開示は、本明細書中で、その全体が参考として援用される。

5 これまで天然に存在する甲状腺ホルモン以外に肝癌の予防または再発抑制に有用な甲状腺ホルモン受容体リガンドについては知られていない。

〔発明の開示〕

本発明者らは、種々の甲状腺ホルモン受容体アゴニストについて研究を行った結果、ある種の甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼの発現レベルを低下させ、さらにこの中のある種のものが肝臓内グルタチオンの含量を減少させることを見出した。

エストロゲンスルホトランスフェラーゼ (E S T) は、発現組織におけるエストロゲンの感受性を調節する酵素であり、その抑制は、該当臓器におけるエストロゲン作用の過剰発現を誘発することが、K○マウスの解析から明らかにされている (Endocrinology, 2001, 142(12):5342-5350頁)。エストロゲンが肝癌に対して抑制的に作用することや、女性は男性に比べて肝癌になりにくいことが疫学的に証明されていることから (Medical Hypotheses, 2000, 55(4): 348-350頁)、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼの発現を抑制する薬剤は、肝発癌の抑制に有用であると考えられる。また、肝内グルタチオン (G S H) の低下については、Huang ZZらが、正常肝に比べて肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma) ではグルタチオン量が増加し、肝細胞癌では、その増殖に、細胞内グルタチオンの含量が重要な役割を果たしていることを報告しており (FASEB J., 2001, 15(1): 19-21頁)、肝グルタチオン含量を低下させる薬剤は、すでに癌化した肝癌クローン細胞の増殖を抑制することで、肝癌の再発を抑制すると考えられる。

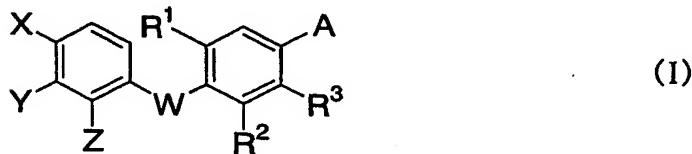
上述の如く、慢性肝炎疾患に罹患する患者の多くが肝癌に移行することから、このような肝発癌のリスクの高い患者において、肝発癌抑制作用を有する薬剤は極めて有用であると考えられる。さらに肝癌は多中心性に発生し高頻度に

再発することから、当該肝発癌抑制作用に加えて、外科手術などによって除去しきれなかつた微小癌病変の増殖を抑制する薬剤は、肝癌の再発抑制に極めて有用であると考えられる。

本発明者らは、このような肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼの発現を低下させ、好ましくはさらに肝臓内グルタチオンの含量を低下させる甲状腺ホルモン受容体アゴニストについてさらに研究を行つた結果、一般式 (I) で表される化合物が、優れた発癌抑制作用を有すること、肝癌細胞の増殖を抑制すること、さらには甲状腺ホルモンに認められる副作用が軽減され極めて安全性の高いことを見出し、これらの知見に基づき本発明を完成した。

すなわち、本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有し、好ましくはさらに肝グルタチオン低下作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストを有効成分として含有する肝癌の予防または再発抑制剤に関する。

本発明の有効成分である甲状腺ホルモン受容体アゴニストの好ましい態様として、下記の一般式 (I) :



〔式中、

R¹ および R² は、それぞれ独立して、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子またはシアノ基を表し；

R³ は、水素原子、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し；

W は、-O-、-S-、-CH₂-、-CH(OH)-、-CO-、-SO-、または-SO₂-を表し；

X は、水酸基、または一般式-NH-G-V で表される基を表し；

G は、-CO-、-SO-、-SO₂-、-CS-NH- または-CO-NH-を表し；

V は、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、あるいは非置換または

置換アリール基を表し；

Yは、C₁₋₁₀アルキル基、トリフルオロメチル基、C₃₋₈シクロアルキル基、非置換または置換アリール基、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル基、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式-Q-Tで表される基を表すか、あるいはXとYが一緒になって、-NH-C=C(R⁷)-を形成し；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表すか、あるいはR⁴およびR⁵が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員の環状アミンを形成し；

R⁶は、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表し；

R⁷は、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表し；

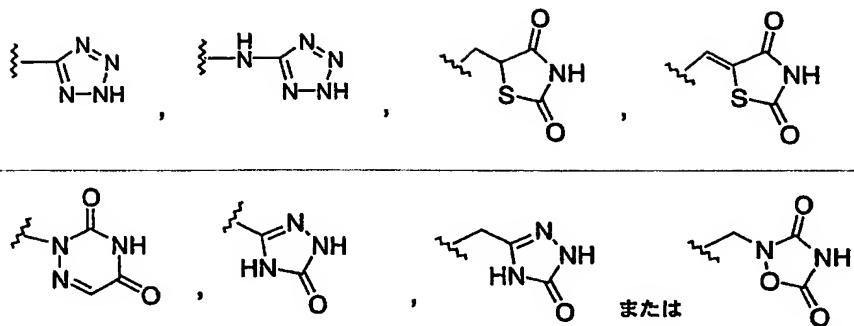
Qは、-O-、-CH₂-、-CH(OH)-、または-CO-を表し；

Tは、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよいC₃₋₈シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよいC₃₋₈シクロアルキルメチル基を表し；

Zは、水素原子またはC₁₋₃アルコキシ基を表すか、YとZが、一緒になつて-(CH₂)_m-を形成し；

mは、3～4の整数を表し；

Aは、-NHCO-Y¹-CO₂R⁸、-CONHCH₂CO₂R⁸、-CH₂CH(R⁹)NR¹⁰R¹¹、または-Y²-COR¹²を表すか、あるいは以下の式：



で表される基を表す；

Y¹は、結合、C₁₋₆アルキレン基、または-CH=CH-を表す；

R⁸は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはアリールC₁₋₆アルキル基を表し；

5 R⁹は、カルボキシ基またはC₁₋₆アルコキカルボニル基を表す；

R^{10} は、水素原子または C_{1-6} アルキル基を表す；

R^{11} は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基または C_{1-4} アルカノイル基を表す；

Y²は、結合またはC₁₋₆アルキレン基を表し；

R^{1,2}は、ヒドロキシ基またはC₁₋₆アルコキシ基を表す】

10 で表される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩が挙げられる。

また別の局面において本発明は、外科手術、経皮的エタノール注入療法、肝動脈塞栓療法および経皮的マイクロ波凝固療法から選択される肝癌の根治治療後に使用される、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストを有効成分として含有する肝癌の予防または再発抑制剤に関する。

さらに別の局面において本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストと、インターフェロン α 、NIK-333、およびウルソデオキシコール酸から選択される少なくとも1種とを組み合せてなる肝癌の予防または再発抑制用の医薬に関する。

20 なおさら別な局面において本発明は、肝癌の予防または再発抑制剤を製造するための肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストの使用に関する。

なおさらに別の局面において本発明は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストの有効量を投与

することからなる、肝癌の予防または再発抑制方法に関する。

本発明において、下記の用語は、特に断らない限り、以下の意味を有する。

「ハロゲン原子」とはフッ素原子、塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を
5 意味する。

「C₁₋₃アルキル基」とは、炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基が挙げられる。

10 「C₁₋₆アルキル基」とは、炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基などが挙げられる。

15 「C₁₋₁₀アルキル基」とは、炭素数1～10の直鎖状または枝分かれ状のアルキル基を意味し、例えば、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、ペンチル基、イソペンチル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、1-イソプロピル-2-メチルプロピル基、オクチル基、ノニル基などが挙げられる。

20 「C₃₋₆シクロアルキル基」とは、3～6員の飽和環状炭化水素基を意味し、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、ヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。

25 「C₃₋₈シクロアルキル基」とは、3～8員の飽和環状炭化水素を意味し、例えば、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基が挙げられる。

「環内に酸素原子を有するC₃₋₈シクロアルキル基」とは、環内に酸素原子を有する3～8員環の飽和環状炭化水素基を意味し、例えば、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、オキセバニル基などが挙げられる。

「C₅₋₆シクロアルキル基」とは、5～6員環の飽和環状炭化水素基を意味し、シクロペンチル基、シクロヘキシル基が挙げられる。

「環内に酸素原子を有するC₅₋₆シクロアルキル基」とは、環内に酸素原子を有する5～6員環の飽和環状炭化水素基を意味し、例えば、テトラヒドロフ

5 ラニル基、テトラヒドロピラニル基が挙げられる。

「環内に酸素原子を有してもよいC₃₋₈シクロアルキル基」とは、上記C₃₋₈シクロアルキル基または環内に酸素原子を有するC₃₋₈シクロアルキル基で置換されたメチル基を意味する。

「環内に酸素原子を有してもよいC₅₋₆シクロアルキル基」とは、上記C₅₋₆シクロアルキル基または環内に酸素原子を有するC₅₋₆シクロアルキル基で置換されたメチル基を意味する。

「C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基」とは、C₃₋₈シクロアルキル基で置換されたC₁₋₆アルキル基を意味し、例えば、シクロプロピルメチル基、1-シクロプロピルエチル基、2-シクロプロピルエチル基、シクロブチルメチル基、1-シクロブチルエチル基、2-シクロブチルエチル基、シクロペンチルメチル基、1-シクロペンチルエチル基、2-シクロペンチルエチル基、シクロヘキシルメチル基、1-シクロヘキシルエチル基、2-シクロヘキシルエチル基、シクロヘプチルメチル基などが挙げられる。

「C₁₋₃アルコキシ基」とは、炭素数1～3の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基が挙げられる。

「C₁₋₆アルコキシ基」とは、炭素数1～6の直鎖状または枝分かれ状のアルコキシ基を意味し、例えば、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基、ブトキシ基、イソブトキシ基、sec-ブトキシ基、tert-ブトキシ基、ペンチルオキシ基、イソペンチルオキシ基、ネオペンチルオキシ基、tert-ペンチルオキシ基、ヘキシルオキシ基などが挙げられる。

「C₁₋₆アルコキシカルボニル基」とは、C₁₋₆アルコキシ基で置換されたカルボニル基を意味し、例えば、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ブトキシカルボ

ニル基、イソブトキシカルボニル基、sec-ブトキシカルボニル基、tert-ブトキシカルボニル基、ペンチルオキシカルボニル基、ヘキシルオキシカルボニル基などが挙げられる。

5 「C₁₋₄アルカノイル基」とは、水素原子またはC₁₋₃アルキル基で置換されたカルボニル基を意味し、ホルミル基、アセチル基、プロピオニル基、イソプロピオニル基、ブチリル基、イソブチリル基が挙げられる。

「カルボキシ(C₁₋₆アルキル)基」とは、カルボキシ基で置換されたC₁₋₆アルキル基を意味し、例えば、カルボキシメチル基、2-カルボキシエチル基などが挙げられる。

10 「C₁₋₆アルキルオキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)基」とは、C₁₋₆アルコキシカルボニル基で置換されたC₁₋₆アルキル基を意味し、例えば、メトキシカルボニルメチル基、エトキシカルボニルメチル基などが挙げられる。

「アリール基」とは、1～3個の環により構成される芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル基、ナフチル基などが挙げられる。

15 「置換アリール基」とは、水酸基、C₁₋₆アルキル基、C₁₋₆アルコキシ基、カルボキシ(C₁₋₆アルキル)基、C₁₋₆アルコキシカルボニル(C₁₋₆アルキル)基およびハロゲン原子からなる群から選択される基で置換されたアリール基を意味し、例えば、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、4-クロロフェニル、2-ヒドロキシフェニル、2-メトキシフェニル、3-(2-カルボキシエチル)フェニルなどの基が挙げられる。

20 「非置換または置換アリールメチル基」とは、上記アリール基または置換アリール基で置換されたメチル基を意味する。

「アリール(C₁₋₆アルキル)基」とは、アリール基により置換されたC₁₋₆アルキル基を意味し、例えば、ベンジル基、フェネチル基、1-フェニルエチル基、3-フェニルプロピル基、2-フェニルプロピル基、1-フェニルプロピル基、ナフチルメチル基などが挙げられる。

「C₁₋₆アルキレン基」とは、直鎖または分岐鎖状の炭素数1～6の2価の飽和炭化水素鎖を意味し、例えば、-CH₂-、-CH₂CH₂-、-CH(C_{H₃})-、-CH₂CH₂CH₂-、-CH(CH₃)CH₂-、-CH₂CH(C_{H₃})

H_3 ）－、 $-\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}_3)-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$
 CH_2- 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2-$ などの基が挙げられる。

「5～7員の環状アミン」または「5～7員の環状アミノ基」とは、5～7員の飽和環状アミノ基を意味し、ピロリジル基、ピペリジル基などが挙げられる。また当該環状アミノ基は、必要に応じて1～2個の C_{1-6} アルキル基で置換されてもよく、このような C_{1-6} アルキル置換環状アミノ基として、例えば、3, 3-ジメチルピロリジニル基、3, 3-ジメチルピペリジニル基などが挙げられる。

10 本発明の有効成分である前記一般式（I）で表される化合物において、
 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、好ましくは C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキル基またはハロゲン原子であり、最も好ましくはメチル基であり；

15 R^3 は、好ましくは水素原子、 C_{1-3} アルキル基、またはトリフルオロメチル基であり、最も好ましくは水素原子であり；

W は、好ましくは $-\text{O}-$ または $-\text{CH}_2-$ であり、最も好ましくは $-\text{O}-$ であり；

X は、好ましくは水酸基であり；

20 Y は、好ましくは C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{R}^6$ 、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式 $-\text{Q}-\text{T}$ で表される基であるか、あるいは X と Y が一緒になって、 $-\text{NH}-\text{C}=\text{C}(\text{R}^7)-$ を形成し、さらに好ましくは、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式 $-\text{Q}-\text{T}$ で表される基であり、最も好ましくは、一般式 $-\text{Q}-\text{T}$ で表される基であり、

ここで、 R^6 は、好ましくは、非置換または置換アリール基であり、さらに好ましくは置換アリール基であり、最も好ましくは4-フルオロフェニル基であり、 R^7 は、好ましくは、水素原子または C_{1-3} アルキル基であり、さらに好ましくは C_{1-3} アルキル基であり、なおさらに好ましくはメチル基またはイソ

プロピル基であり、最も好ましくはメチル基であり、Qは、好ましくは、-C_{H₂}-、または-CH(OH)-であり、最も好ましくは-CH(OH)-であり、Tは、好ましくは、非置換または置換アリール基であり、さらに好ましくは置換アリール基であり、最も好ましくは4-フルオロフェニル基であり；

5 Zは、好ましくは水素原子であり；

Aは、好ましくは-NHCO-Y¹-CO₂R⁸、-CONHCH₂CO₂R⁸、または-CH₂CH(R⁹)NH₂であり、さらに好ましくは、-NHCO-Y¹-CO₂R⁸であり、

ここで、Y¹は、好ましくは、結合、または-CH₂-であり、最も好ましく10は-CH₂-である。

前記一般式(I)で表される化合物の好ましい態様では、R¹およびR²は、それぞれ独立して、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；Aは、-NHCO-Y¹-CO₂R⁸、-CONHCH₂CO₂R⁸、または-CH₂CH(R⁹)NH₂であり；Y¹は、結合、または-CH₂-15であり；R⁸は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはアリールC₁₋₆アルキル基であり；R⁹は、カルボキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基である。

前記一般式(I)で表される化合物のさらに好ましい態様では、R¹およびR²は、それぞれ独立して、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；Xは、水酸基であり；Yは、C₁₋₆アルキル基、トリフルオロメチル基、-S(O)₂R⁶、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式-Q¹-T¹で表される基を表すか、あるいはXとYが一緒になって、-NH-C=C(R⁷)-を形成し；R⁶は、非置換または置換アリール基を表し；R⁷は、C₁₋₆アルキル基を表し；Q¹は、-O-、-CH₂-、-CH(OH)-、または-CO-であり；T¹は、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよいC₅₋₆シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよいC₅₋₆シクロアルキルメチル基であり；Aは、-NHCO-Y¹-CO₂R⁸、-CONHCH₂CO₂R⁸、または-CH₂CH(R⁹)NH₂であり；Y¹は、結合、または-CH₂-であり；R⁸は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、また

はアリールC₁₋₆アルキル基であり；R⁹は、カルボキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基である。

前記一般式（I）で表される化合物のなおさらに好ましい態様では、R¹およびR²は、それぞれ独立して、C₁₋₃アルキル基またはハロゲン原子であり；

5 R³は、水素原子であり；Wは、-O-であり；Xは、水酸基であり；Yは、一般式-Q¹-T¹で表される基であり；Q¹は、-CH(OH)-であり；T¹は、非置換または置換アリール基であり；Zは、水素原子であり；Aは、-NHCOOCO₂R⁸であり；R⁸は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはアリールC₁₋₆アルキル基である。

10 前記一般式（I）で表される化合物の別のなおさらに好ましい態様では、R¹およびR²は、それぞれ独立して、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；Xは、水酸基であり；Yは、C₁₋₆アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式-Q¹-T¹で表される基であり；Q¹は、-O-、-CH₂-、-CH(OH)-、または-CO-であり；T¹は、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよいC₅₋₆シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよいC₅₋₆シクロアルキルメチル基であり；Zは、水素原子またはC₁₋₃アルコキシ基を表すか、あるいはYとZが、一緒になって-(CH₂)₄-を形成し；

15 15 Aは、-NHCOCH₂CO₂R⁸であり；R⁸は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはアリールC₁₋₆アルキル基である。

前記一般式（I）で表される化合物のなおさらに好ましい態様では、R¹およびR²は、それぞれ独立して、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；Wは、-O-であり；Xは、水酸基であり；Yは、C₁₋₆アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式-Q¹-T¹で表される基であり；Q¹は、-O-、-CH₂-、-CH(OH)-、または-CO-であり；T¹は、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよいC₅₋₆シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子

を有してもよい C_{5-6} シクロアルキルメチル基であり；Aは、 $-NHCOCH_2CO_2R^8$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である。

前記一般式(I)で表される化合物のなおさらに好ましい態様では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、またはハロゲン原子であり； R^3 が、水素原子であり；Wは、 $-O-$ であり；Xは、水酸基であり；Yは、 C_{1-6} アルキル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式 $-Q^2-T^2$ で表される基であり； Q^2 は、 $-CH_2-$ 、または $-CH(OH)-$ であり； T^2 は、非置換または置換アリール基であり；Zが水素原子であり；Aは、 $-NHCOCH_2CO_2R^8$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である。

前記一般式(I)で表される化合物の特に好ましい態様では、 R^1 および R^2 は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基であり； R^3 が、水素原子であり；Wは、 $-O-$ であり；Xは、水酸基であり；Yは一般式 $-Q^3-T^3$ で表される基であり； Q^3 は、 $-CH(OH)-$ であり； T^3 は、非置換または置換アリール基であり；Zが水素原子であり；Aは、 $-NHCOCH_2CO_2R^8$ であり； R^8 は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である。

本発明の肝癌の予防または再発抑制剤に使用される好ましい化合物として、以下の群；

20 4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；
 4-[3-[(4-フルオロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；
 4-[3-[(4-クロロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；
 25 4-[3-[(4-クロロフェニル)メチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；
 4-[4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4- [4-ヒドロキシ-3- (4-テトラヒドロピラニルメチル) フェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4- [4-ヒドロキシ-3- [2- (3-テトラヒドロフラニル) エチル] フェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

5 4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジプロモマロンアニリド酸；

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジクロロマロンアニリド酸；

10 N- {4- [3- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルフェニル} マロンアミド酸；

N- {3-クロロ-4- [3- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 5-メチルフェニル} マロンアミド酸；

15 N- {3, 5-ジクロロ-4- [3- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] フェニル} オキサミド酸；

N- {4- [3- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルフェニル} オキサミド酸；

N- {3-クロロ-4- [3- (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 5-メチルフェニル} オキサミド酸；

20 N- [4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸；

N- [4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸；

25 3, 5-ジプロモ-3' - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) -L-サイロニン；

3, 5-ジクロロ-3' - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) -L-サイロニン；

3, 5-ジヨード-3' - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-

ーイルメチル)ーL-サイロニン;
3, 5-ジプロモ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イ
ルメチル)ーL-サイロニン;
3, 5-ジクロロ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-
5 イルメチル)ーL-サイロニン;
3, 5-ジヨード-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-
イルメチル)ーL-サイロニン;
N-[3, 5-ジメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノ
キシ)ベンゾイル]グリシン;
10 N-[3, 5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノ
キシ)ベンゾイル]グリシン;
N-[3, 5-ジプロモ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノ
キシ)ベンゾイル]グリシン;
N-[3, 5-ジプロモ-2-トリフルオロメチル-4-(4-ヒドロキシ
15 -3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;
N-[3, 5-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-4-(4-ヒドロキシ
-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;
N-[3, 5-ジプロモ-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロ
20 ピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;
N-[3, 5-ジクロロ-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロ
ピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;
N-[3, 5-ジプロモ-2-プロピル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソ
25 プロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;
N-[3, 5-ジプロモ-2-メチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロ
ピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;
N-[3, 5-ジクロロ-2-メチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロ
30 ピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]オキサミド酸；

N-[4-(3-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]オキサミド酸；

5 N-[4-(3-イソプロピル-1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸；

N-[4-(3-エチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸；

10 N-[4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸から選択される化合物、あるいはそれらのC₁₋₆アルキルエステルまたは薬理学的に許容される塩が挙げられる。

本発明の肝癌の予防または再発抑制剤に使用されるさらに好ましい化合物として、以下の群；

15 4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-[4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

20 3, 5-ジブロモ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)-L-サイロニン；

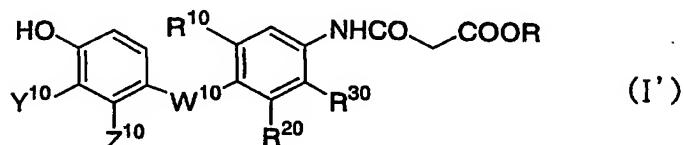
N-[4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルフェニル]オキサミド酸；

25 N-[4-(3-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]オキサミド酸から選択される化合物、あるいはそれらのC₁₋₆アルキルエステルまたは薬理学的に許容される塩が挙げられる。

本発明の肝癌の予防または再発抑制剤に使用する特に好ましい化合物は、4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸、あるいはそのC₁₋₆アルキ

ルエステルまたは薬理学的に許容される塩である。

本発明の有効成分である前記一般式 (I) で表される化合物のうち下記一般式 (I') :



5 [式中、

R^{10} および R^{20} は、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；

R^{30} は、水素原子、 C_{1-3} アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子であり；

10 R は、水素原子、 C_{1-6} アルキル基またはアリール (C_{1-6} アルキル) 基であり；

W^{10} は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{SO}-$ 、または $-\text{SO}_2-$ であり；

15 Y^{10} が、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般式 $-\text{Q}^{10}-\text{T}^{10}$ で表される基であり；

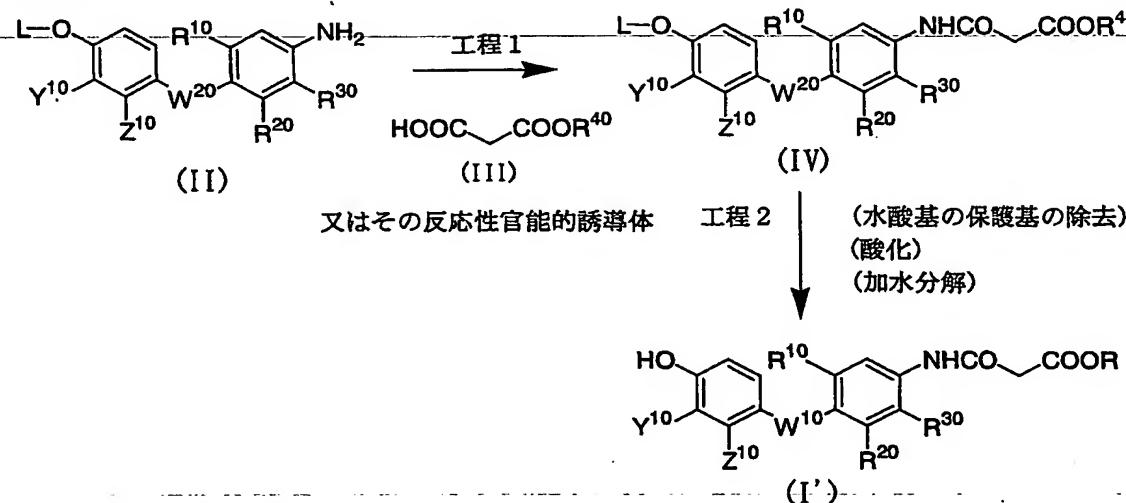
Q^{10} は、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}(\text{OH})-$ 、または $-\text{CO}-$ を表し；

20 T^{10} は、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキルメチル基であり；

Z^{10} は、水素原子または C_{1-3} アルコキシ基を表すか、 Y^{10} と Z^{10} が結合してテトラメチレン基を形成する]

で表される化合物は、下記のスキーム 1～8 に示す方法により製造することができる。

スキーム 1



(式中、Lは水素原子または水酸基の保護基を表し、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、W¹⁰、Y¹⁰およびZ¹⁰は前記と同じ意味であり、R⁴⁰はC₁₋₆アルキル基を表し、W²⁰は-O-、-S-、-CH₂-、-CH(OH)-または-CO-を表す)

工程 1

化合物 (II) と 1～2 当量の化合物 (III) とを、ジシクロヘキシリカルボジイミド、1-(3-ジメチルアミノプロビル)-3-エチルカルボジイミド塩酸塩、シアノリン酸エチル、アジ化ジフェニルホスホリル等の縮合剤の存在下、アセトニトリル、N, N-ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中、通常 0℃～室温で 1～24 時間反応させることにより、化合物 (IV) が得られる。

また、化合物 (II) と 1～20 当量の化合物 (III) の酸ハライド、混酸無水物、活性エステル等の反応性官能的誘導体とを、無溶媒またはテトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中、炭酸カリウム、トリエチルアミン、ピリジン等の塩基の存在下または非存在下、通常 0℃～還流温度で 20 分～24 時間反応させることにより、化合物 (IV) が得られる。

工程 2

得られた化合物 (IV) において水酸基の保護基の除去が必要な場合は、保

護基の種類に応じ、常法により適宜処理することにより保護基の除去を行うことができる。

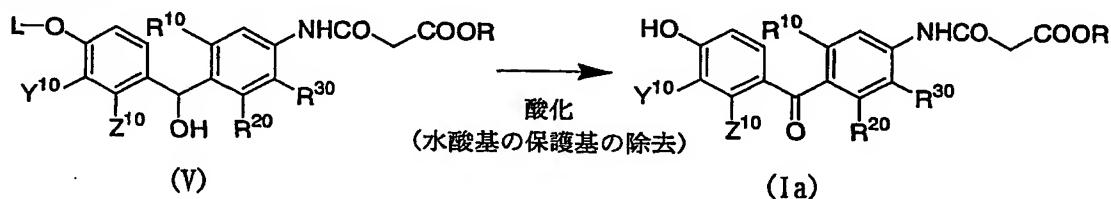
得られた化合物（IV）を酸化する場合は、1当量以上のm-クロロ過安息香酸、過酢酸等の過オキシ酸を酸化剤として用いて、塩化メチレン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、通常0℃～室温で5～24時間処理することにより、相当するスルホキシド誘導体またはスルホン誘導体が得られる。

得られた化合物（IV）、そのスルホキシド誘導体またはスルホン誘導体においてエステル基を加水分解する場合は、常法に従いアルカリ加水分解することにより、相当するカルボン酸誘導体が得られる。

10

前記一般式（I'）で表される化合物の中、下記一般式（Ia）で表される化合物は、下記のスキーム2により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム2

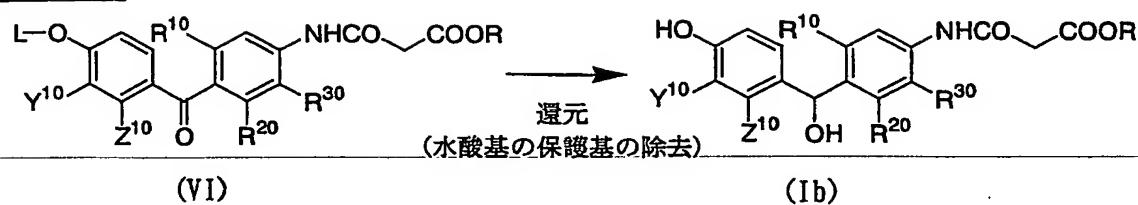


（式中のL、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、Y¹⁰およびZ¹⁰は前記と同じ意味をもつ）

15 化合物（V）を、塩化メチレン等の不活性溶媒中、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて、通常0℃～還流温度で1～72時間酸化した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物（Ia）が得られる。

20 前記一般式（I'）で表される化合物の中、下記一般式（Ib）で表される化合物は、下記のスキーム3により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム3



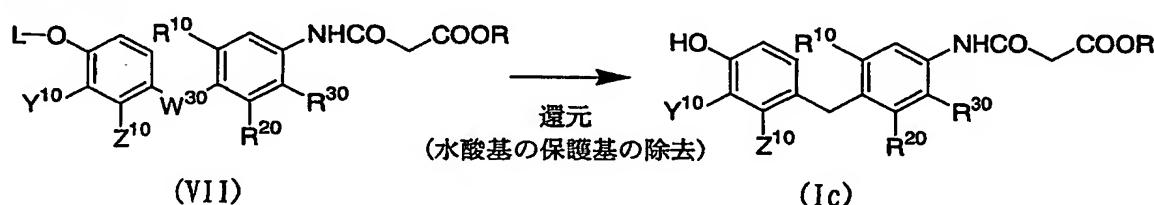
(式中の L、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、Y¹⁰およびZ¹⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (V I) を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、通常 0 ℃ ～ 室温で 1 ～ 48 時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I b) が得られる。

また、化合物 (V I) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温 ～ 還流温度で 1 ～ 48 時間 1 ～ 5 気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I b) が得られる。

前記一般式 (I') で表される化合物の中、下記一般式 (I c) で表される化合物は、下記のスキーム 4 により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム4



(式中の W³⁰ はヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、L、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、Y¹⁰およびZ¹⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (V I I) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸または三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体を用いて、通常 0 ℃ ～ 還流温度で 1 ～ 48 時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I c) が

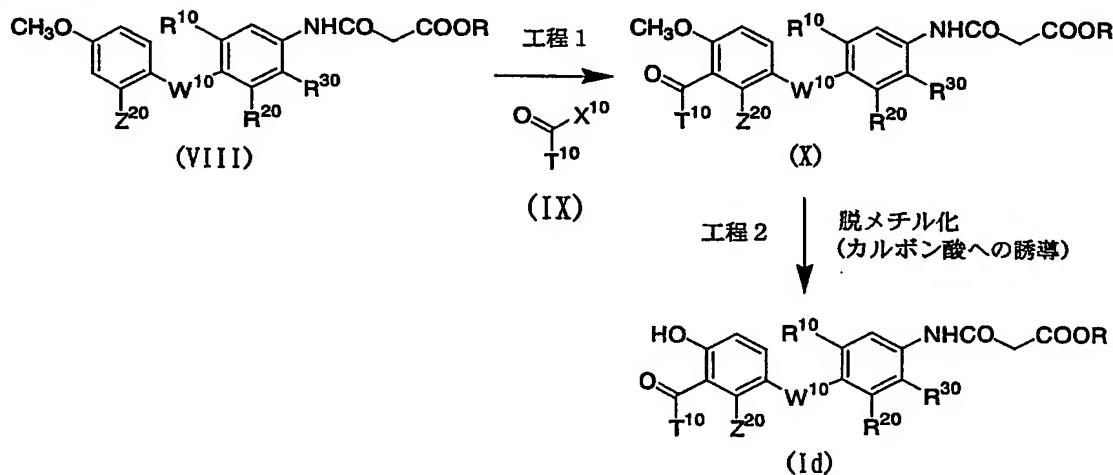
得られる。

また、化合物（VIII）をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物（Ic）が得られる。

前記一般式（I'）で表される化合物の中、下記一般式（Id）で表される化合物は、下記のスキーム5により表される反応に従い製造することもできる。

10

スキーム5



15

（式中のX¹⁰はハロゲン原子または水酸基を表し、Z²⁰は水素原子またはC₁～₃アルコキシ基であり、R、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰およびW¹⁰は前記と同じ意味をもつ）

工程1

化合物（VIII）を1～2当量の化合物（IX）で、四塩化チタン等のルイス酸またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下、塩化メチレン等の溶媒中、通常0℃～室温で3～72時間フリーデルークラフツ反応によりアシル化反応を行うことにより、化合物（X）が得られる。

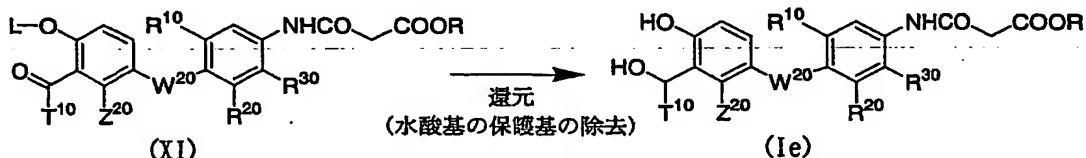
工程2

得られた化合物（X）を塩化メチレン等の溶媒中、四塩化チタン等のルイス

酸の存在下、通常室温～還流温度で3～72時間処理するか、或いは塩化メチレン等の溶媒中、四塩化錫および三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等の三ハロゲン化ホウ素の存在下、通常-78℃～還流温度で1～24時間処理してメチル基を除去することにより、化合物(I d)が得られる。尚、Rが低級アルキル基である化合物においては、エステル基を同時にカルボキシ基へ変換することもできる。

前記一般式 (I') で表される化合物の中、下記一般式 (Ie) で表される化合物は、下記のスキーム 6 により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム6



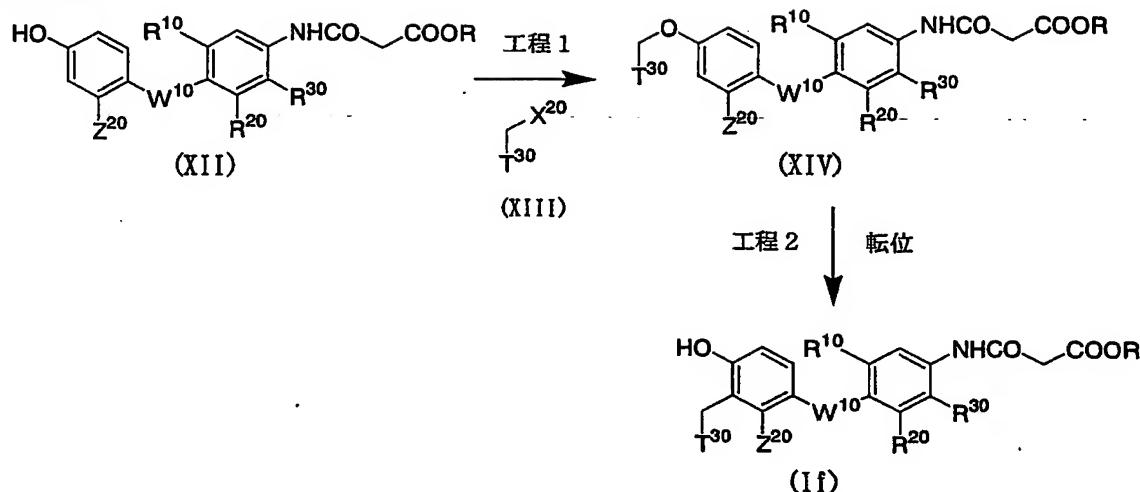
10 (式中のL、R、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 T^{10} 、 W^{20} および Z^{20} は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (X I) を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、通常 0 ℃～室温で 1～48 時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I e) が得られる。

また、化合物(XI)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(Ie)が得られる。

前記一般式 (I') で表される化合物の中、下記一般式 (I f) で表される化合物は、下記のスキーム 7 により表される反応に従い製造することもできる。

スキーム 7



(式中の T^{30} は非置換または置換アリール基を表し、 X^{20} はハロゲン原子を表し、 R 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 W^{10} および Z^{20} は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

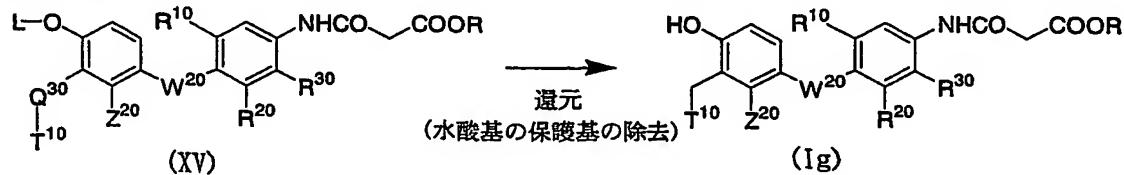
化合物 (XII) と 1~1.5 当量の化合物 (XIII) とを、アセトン、
5 N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、通常室温~還流温度で 1~48 時間反応させることにより、化合物 (XIV) が得られる。

工程 2

得られた化合物 (XIV) を無溶媒または塩化メチレン等の不活性溶媒中、
10 トリフルオロ酢酸等の強酸の存在下、通常室温~還流温度で 1~48 時間処理して転位させることにより、化合物 (If) が得られる。

本発明の前記一般式 (I') で表される化合物の中、下記一般式 (Ig) で表される化合物は、下記のスキーム 8 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 8



(式中の Q^{30} はヒドロキシメチレン基またはカルボニル基を表し、 L 、 R 、 R

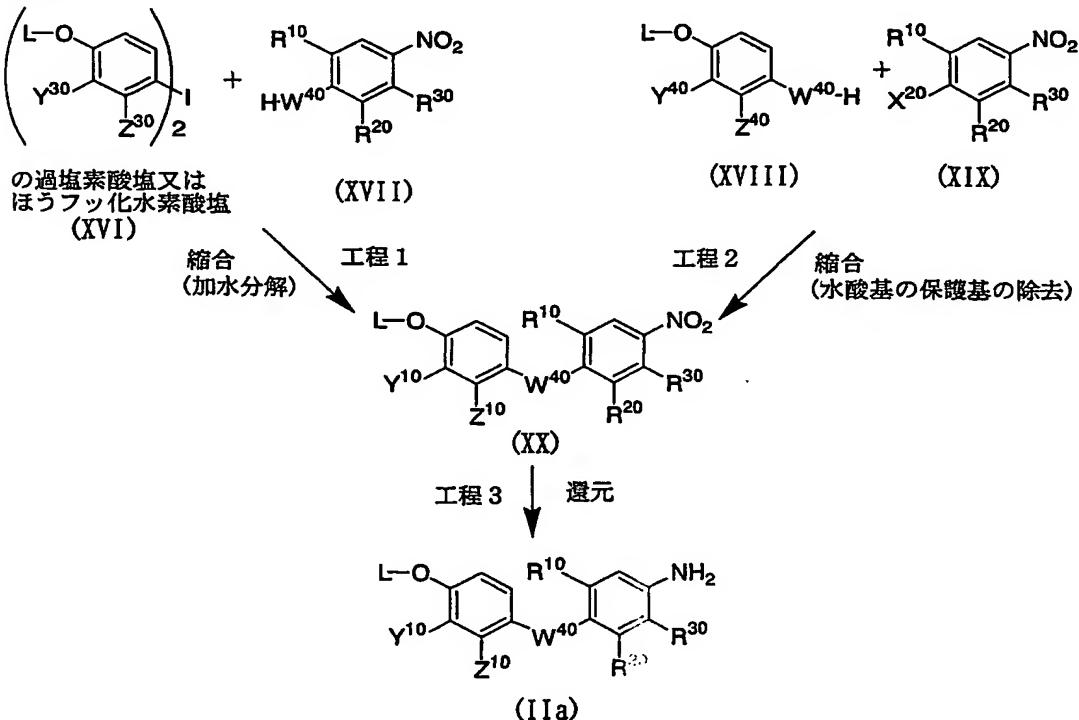
10 、 R^{20} 、 R^{30} 、 T^{10} 、 W^{20} および Z^{20} は前記と同じ意味をもつ)

化合物(XV)を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を用いて、通常0℃～還流温度で1～48時間還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去する
5 ことにより、化合物(Ig)が得られる。

また、化合物(XV)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去する
10 ことにより、化合物(Ig)が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(I I)の化合物の中、下記一般式(I I a)の化合物は、例えば、下記のスキーム9により表される反応に従い製造することができる。

スキーム9



15 [式中の W^{40} は酸素原子または硫黄原子を表し、 Y^{30} は C_{1-6} アルキル基、6-クロロ-3-ピリダジニルメチル基または一般式- $Q^{10}-T^{10}$ (式中の Q^{10}

⁰およびT¹⁰は前記と同じ意味をもつ)で表される基を表し、Y⁴⁰はC₁₋₆アルキル基、保護基を有する6-ヒドロキシ-3-ピリダジニルメチル基または一般式-Q¹⁰-T¹⁰(式中のQ¹⁰およびT¹⁰は前記と同じ意味をもつ)で表される基を表し、Z³⁰およびZ⁴⁰は水素原子またはC₁₋₃アルコキシ基を表すか、Y³⁰またはY⁴⁰と結合してテトラメチレン基を形成し、L、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、X²⁰、Y¹⁰およびZ¹⁰は前記と同じ意味をもつ)

工程1

化合物(XVI)と0.7~1.5当量の化合物(XVII)とを、銅とトリエチルアミン等の塩基の存在下、塩化メチレン等の不活性溶媒中、通常0℃~室温で12~72時間反応させた後、必要に応じ、酢酸中、酢酸ナトリウムの存在下、通常0℃~室温で1~5時間処理した後、水を加えて加水分解することにより、化合物(XX)が得られる。

工程2

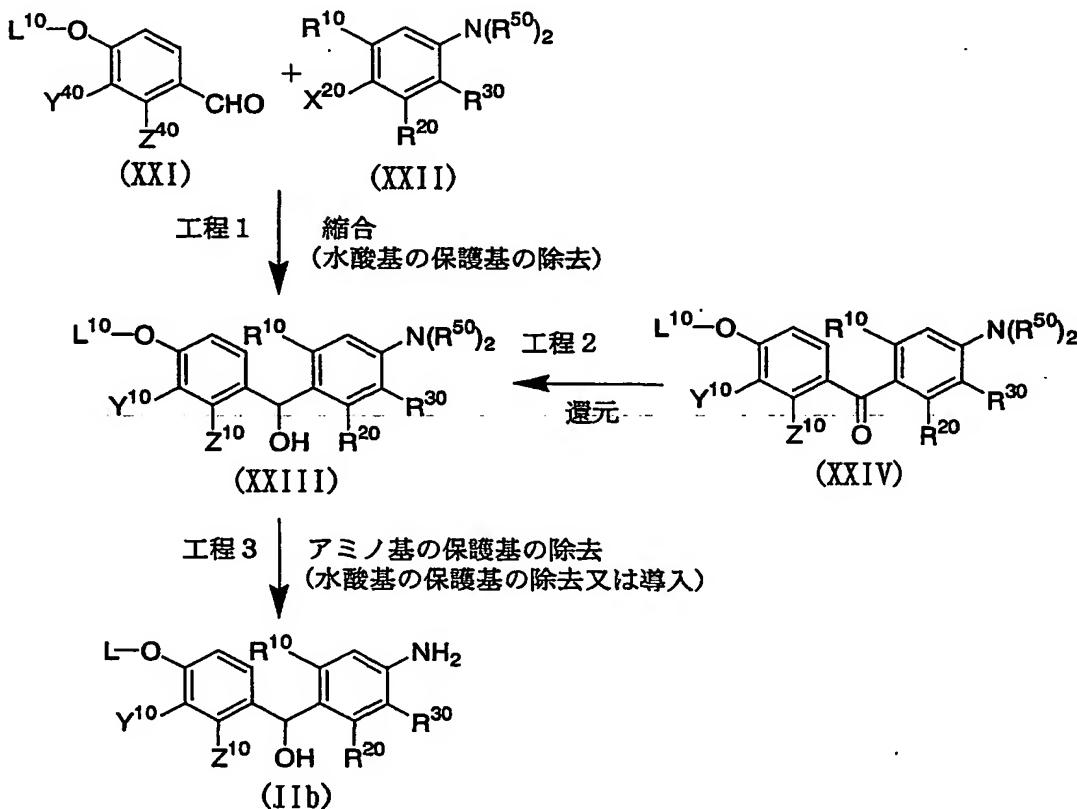
化合物(XVIII)と0.7~1.5当量の化合物(XIX)とを、炭酸カリウム等の塩基の存在下、ジメチルスルホキシド、ジメチルアセトアミド等の不活性溶媒中、通常0℃~還流温度で3~24時間反応させた後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(XX)が得られる。

工程3

得られた化合物(XX)を、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温~還流温度で1~48時間1~5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物(I I a)が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式（I I）の化合物の中、下記一般式（I I b）の化合物は、例えば、下記のスキーム 10 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 10



(式中の L¹⁰ は水酸基の保護基を表し、 R⁵⁰ はアミノ基の保護基を表し、 L、 R¹⁰、 R²⁰、 R³⁰、 X²⁰、 Y¹⁰、 Y⁴⁰、 Z¹⁰ および Z⁴⁰ は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

化合物 (XXI) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、 1~1.5 当量の *tert*-ブチルリチウム等の有機リチウムと -100~-78°C で 10 20 分~1 時間反応させた後、 0.7~1.5 当量の化合物 (XXI) と -100°C~室温で 30 分~2 時間反応させ、 必要に応じ、 水酸基の保護基の種類に応じ、 适当により適宜処理して保護基を除去することにより、 化合物 (XXIII) が得られる。

工程 2

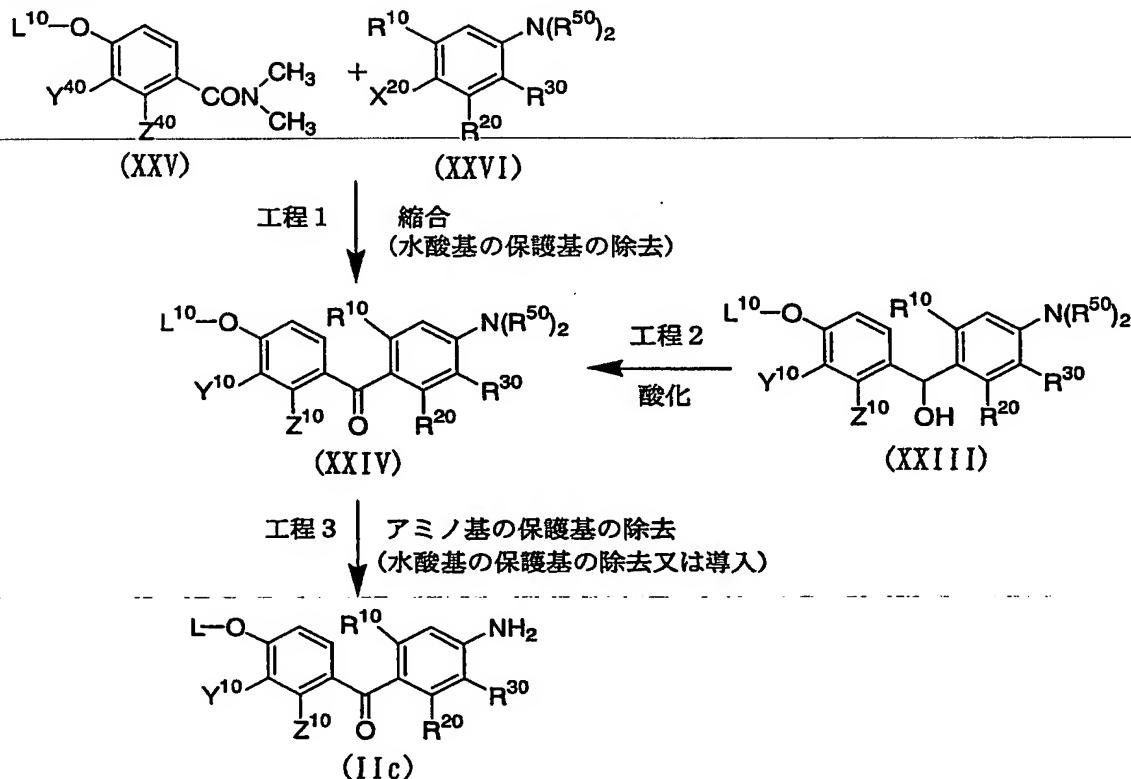
化合物 (XXIV) を、メタノール、酢酸、テトラヒドロフラン等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド、水素化リチウムアルミニウム等の還元剤を用いて、0℃～還流温度で1～48時間還元することにより、化合物 (XXIII) が得られる。

5 また、化合物 (XXIV) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物 (XXIII) が得られる。

工程 3

10 得られた化合物 (XXIII) において、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (Ib) が得られる。

15 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (IIc) の化合物は、例えば、下記のスキーム 11により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 1.1

(式中の L、L¹⁰、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、R⁵⁰、X²⁰、Y¹⁰、Y⁴⁰、Z¹⁰ および Z⁴⁰ は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

化合物 (XXVI) をテトラヒドロフラン等の不活性溶媒に溶解し、1~1.5 当量の *tert*-ブチルリチウム等の有機リチウムと-100~-78°C で 20 分~1 時間反応させた後、0.7~1.5 当量の化合物 (XXV) と-100°C~室温で 30 分~2 時間反応させ、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (XXIV) が得られる。

10 工程 2

化合物 (XXIII) を、塩化メチレン等の不活性溶媒中、二酸化マンガン、過マンガン酸カリウム等の酸化剤を用いて、通常 0°C~還流温度で 1~72 時間酸化することにより、化合物 (XXIV) が得られる。

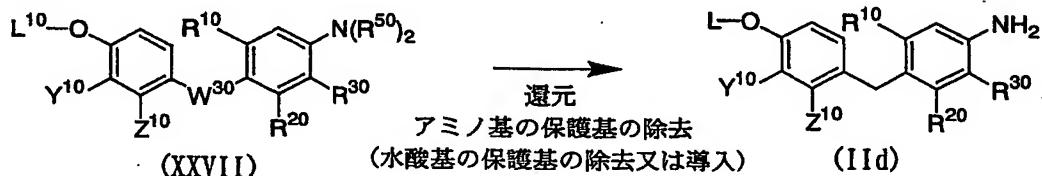
工程 3

15 得られた化合物 (XXIV) において、アミノ基の保護基の種類に応じ、常

法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (I c) が得られる。

5 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (II d) の化合物は、例えば、下記のスキーム 12 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 12



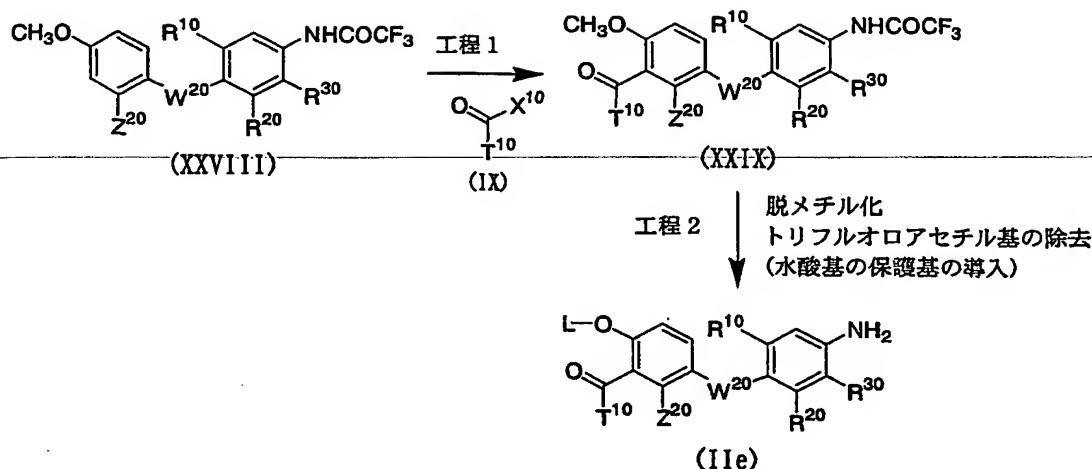
(式中のL、 L^{10} 、 R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} 、 R^{50} 、 W^{30} 、 Y^{10} および Z^{10} は前記と同じ意味をもつ)

10 化合物 (XXVII) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を用いて、通常 0 ℃～還流温度で 1～48 時間還元し、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (IId) が得られる。

15 また、化合物（XXVII）をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元し、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物（II d）が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式（I I）の化合物の中、下記一般式（I I e）の化合物は、例えば、下記のスキーム 13 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 13



(式中の L、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W²⁰、X¹⁰ および Z²⁰ は前記と同じ意味をもつ)

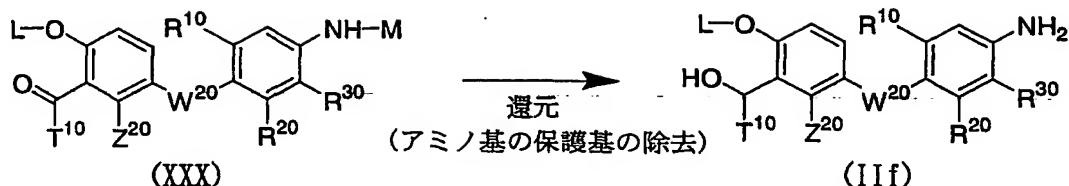
工程 1

化合物 (XXVIII) を 1～1.5 当量の化合物 (IX) で、四塩化チタン等のルイス酸またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下、塩化メチレン等の溶媒中、通常 0℃～室温で 3～72 時間フリーデルークラフツ反応によりアシル化反応を行うことにより、化合物 (XXIX) が得られる。

工程 2

得られた化合物 (XXIX) を塩化メチレン等の溶媒中、四塩化チタン等のルイス酸または濃臭化水素酸一酢酸の存在下、通常室温～還流温度で 3～72 時間処理するか、或いは塩化メチレン等の溶媒中、四塩化錫および三塩化ホウ素、三臭化ホウ素等の三ハロゲン化ホウ素の存在下、通常 -78℃～還流温度で 1～24 時間処理してメチル基を除去した後、常法に従いアルカリ存在下にトリフルオロアセチル基を除去し、必要に応じ、水酸基に適当な保護基を常法により導入することにより、化合物 (IIe) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (II f) の化合物は、例えば、下記のスキーム 14 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 14

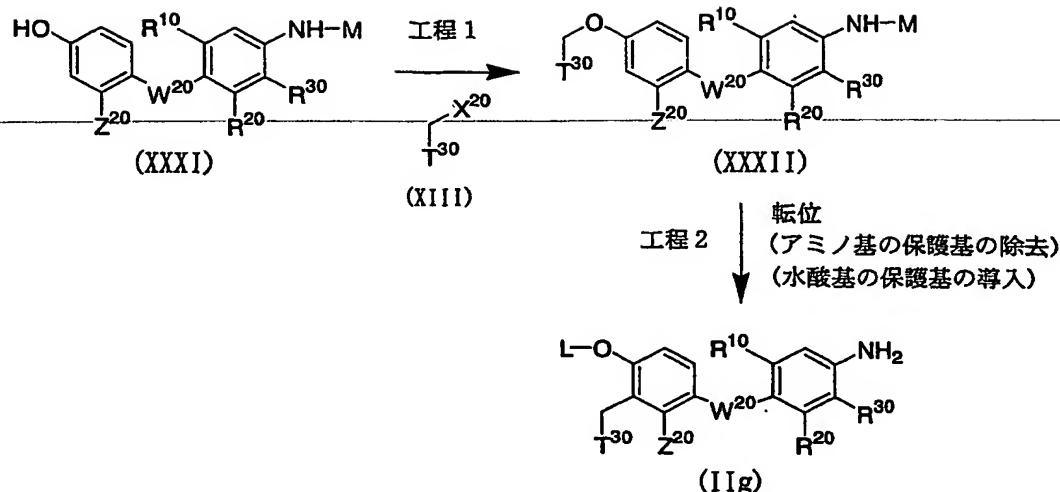
(式中のMは水素原子またはアミノ基の保護基を表し、L、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W²⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (XXX) を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリニアセトキシポロヒドリド等の還元剤を用いて、0 ℃～
5 還流温度で1～48時間還元した後、必要に応じ、アミノ基の保護基の種類に
応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (II
f) が得られる。

また、化合物 (XXX) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、
酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室
10 温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必
要に応じ、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を
除去することにより、化合物 (II f) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合
15 物の中、下記一般式 (IIg) の化合物は、例えば、下記のスキーム 15 によ
り表される反応に従い製造することができる。

スキーム 15



(式中の L、M、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T³⁰、W²⁰、X²⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

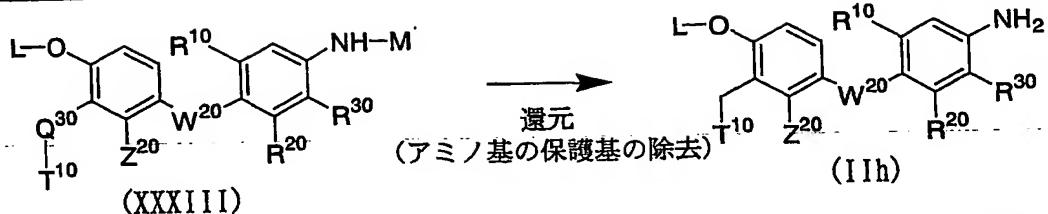
化合物 (XXXI) と 1～1.5 当量の化合物 (XIII) とを、アセトン、5 N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間反応させることにより、化合物 (XXXII) が得られる。

工程 2

得られた化合物 (XXXII) を無溶媒または塩化メチレン等の不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸等の強酸の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間処理して転位させた後、必要に応じ、アミノ基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去し、必要に応じ、水酸基に適当な保護基を常法により導入することにより、化合物 (IIg) が得られる。

15 前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (IIh) の化合物は、例えば、下記のスキーム 16 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム16



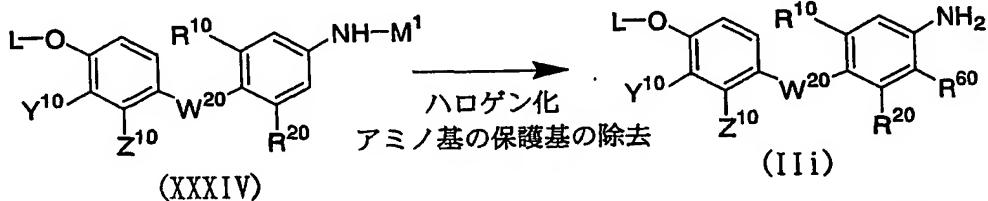
(式中のL、M、Q³⁰、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W²⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (XXXIII) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランと
トリフルオロ酢酸を用いて、0℃～還流温度で1～48時間還元した後、必要
に応じ、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除
去することにより、化合物 (IIh) が得られる。

また、化合物 (XXXIII) をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で 1～48 時間 1～5 気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物 (IIh) が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式 (II) の化合物の中、下記一般式 (IIi) の化合物は、例えば、下記のスキーム 17 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム17



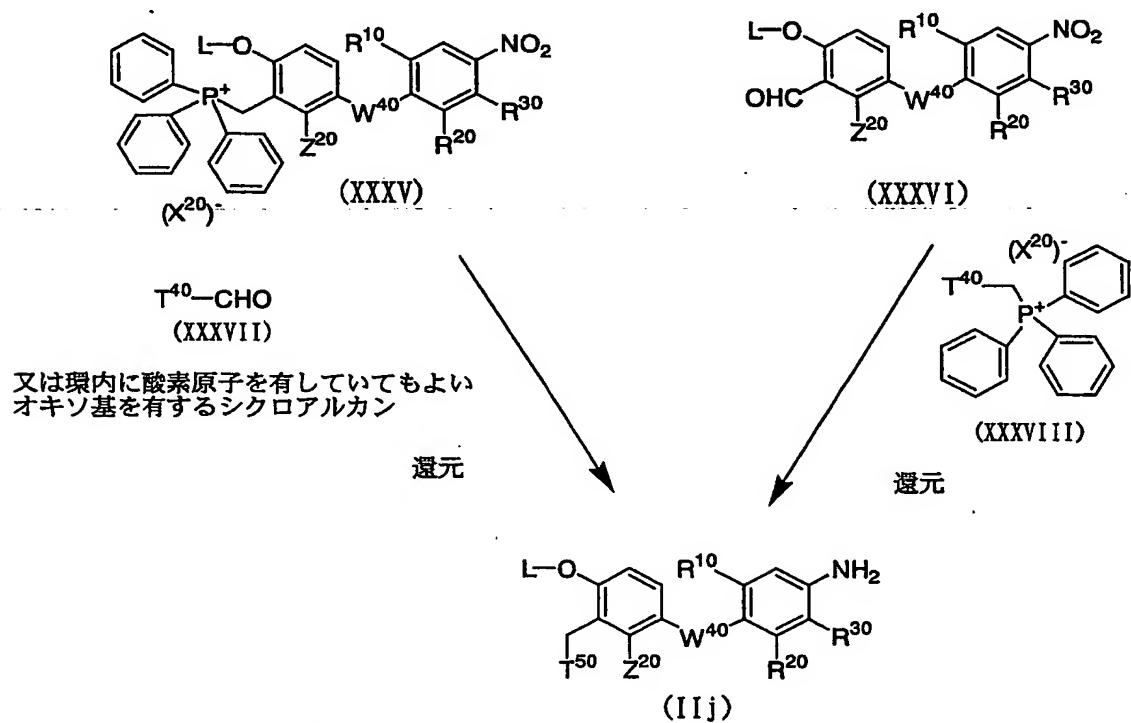
(式中のM¹はアミノ基の保護基を表し、R⁶⁰はハロゲン原子を表し、L、R¹、R²⁰、W²⁰、Y¹⁰およびZ¹⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (XXXIV) を、塩化メチレン、1, 2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン等の溶媒中、N-フルオロー-6-(トリフルオロメチル)ピリジニウム-2-スルホネート等のハロゲン化剤を用いて、室温~還流温度で12

～24時間ハロゲン化した後、アミノ基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物（II i）が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式（II）の化合物
5 中、下記一般式（II j）の化合物は、例えば、下記のスキーム18により
表される反応に従い製造することができる。

スキーム18



又は環内に酸素原子を有していてもよい
オキソ基を有するシクロアルカン

還元

還元

(式中のT⁴⁰は非置換または置換アリール基、または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基を表し、T⁵⁰は非置換またはアリールメチル基、環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキル基、または環内に酸素原子を有していてもよいシクロアルキルメチル基を表し、L、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、W⁴⁰、X²⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物(XXXV)または(XXXVI)と0.7～1.5当量の化合物(XXXVII)または(XXXVIII)とを、アルゴン等の不活性ガスの雰囲気下、テトラヒドロフラン、塩化メチレン等の不活性溶媒中、カリウムt-ブリトキシド、水素化ナトリウム等の塩基の存在下、通常0℃～還流温

度で1～24時間反応させた後、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物(I I j)が得られる。

5

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(I I)の化合物の中、下記一般式(I I k)の化合物は、例えば、下記のスキーム19により表される反応に従い製造することができる。

スキーム19



(式中のL、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

化合物(XXXIX)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル等の溶媒中、パラジウム炭素、酸化白金等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元した後、必要に応じ、水酸基の保護基の種類に応じ、常法により適宜処理して保護基を除去することにより、化合物(I I k)が得られる。

前記製造方法において出発原料として用いられる前記一般式(I I)の化合物の中、下記一般式(I I l)の化合物は、例えば、下記のスキーム20により表される反応に従い製造することができる。

スキーム20



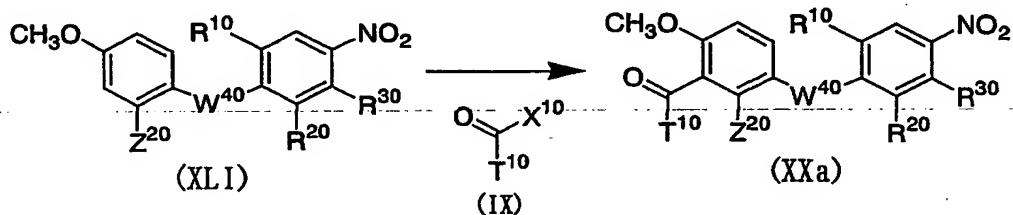
(式中のL、Q³⁰、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

また、化合物(XL)をテトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、酢酸エチル、酢酸等の溶媒中、パラジウム炭素等の触媒の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間1～5気圧にて接触水素添加して還元することにより、化合物(II1)が得られる。

5

前記製造方法において用いられる前記一般式(XX)の化合物の中、下記一般式(XXa)の化合物は、例えば、下記のスキーム21により表される反応に従い製造することができる。

スキーム21



(式中のR¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰、X¹⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

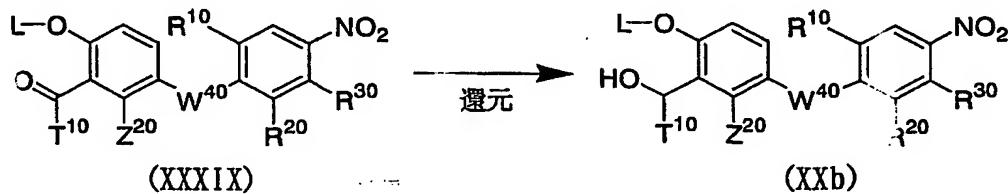
10

化合物(XL)を1～1.5当量の化合物(IX)で、四塩化チタン等のルイス酸またはトリフルオロメタンスルホン酸無水物の存在下、塩化メチレン等の溶媒中、通常0℃～室温で3～72時間フリーデルークラフツ反応によりアシル化反応を行うことにより、化合物(XXa)が得られる。

15

前記製造方法において用いられる前記一般式(XX)の化合物の中、下記一般式(XXb)の化合物は、例えば、下記のスキーム22により表される反応に従い製造することができる。

スキーム22



(式中のL、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味を

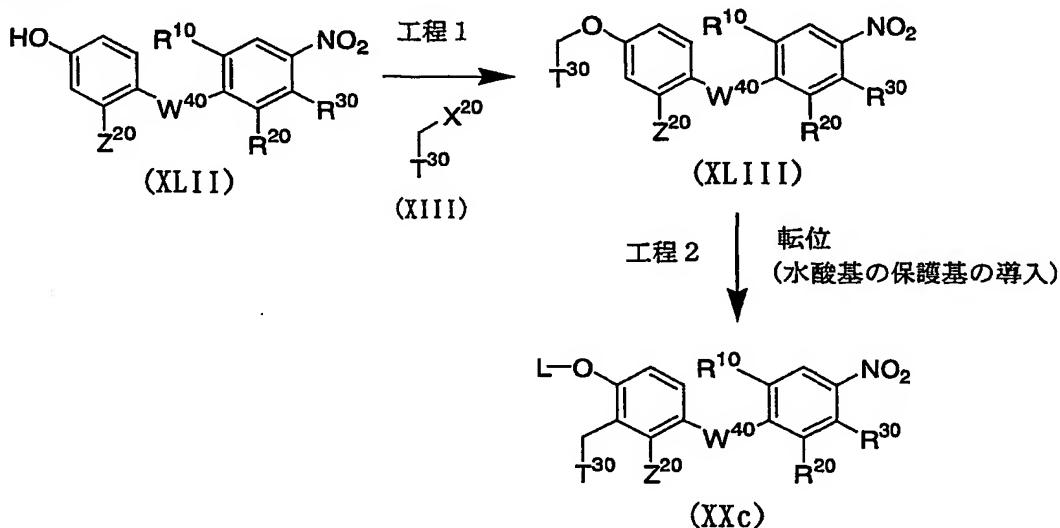
もつ)

化合物 (XXXIX) を、メタノール、酢酸等の極性溶媒中、水素化ホウ素ナトリウム、ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド等の還元剤を用いて、通常0℃～室温で1～48時間還元することにより、化合物 (XXb) が得られる。

5

前記製造方法において用いられる前記一般式 (XX) の化合物の中、下記一般式 (XXc) の化合物は、例えば、下記のスキーム 23 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 23



10 (式中のL、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T³⁰、W⁴⁰、X²⁰およびZ²⁰は前記と同じ意味をもつ)

工程 1

化合物 (XLIII) と1～1.5当量の化合物 (XIII) とを、アセトン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等の溶媒中、炭酸カリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間反応させることにより、化合物 (XLIII) が得られる。

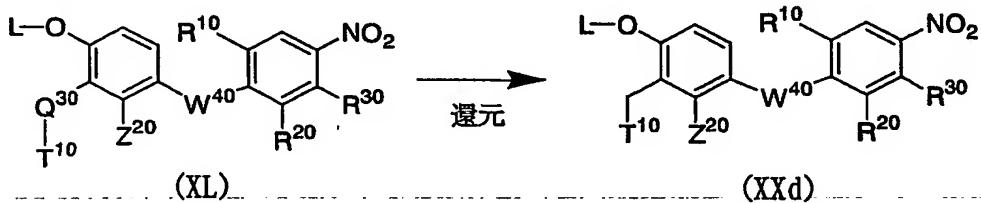
工程 2

得られた化合物 (XLIII) を無溶媒または塩化メチレン等の不活性溶媒中、トリフルオロ酢酸等の強酸の存在下、通常室温～還流温度で1～48時間

処理して転位させた後、必要に応じ、水酸基に適当な保護基を常法により導入することにより、化合物 (XXc) が得られる。

前記製造方法において用いられる前記一般式 (XX) の化合物の中、下記一般式 (XXd) の化合物は、例えば、下記のスキーム 24 により表される反応に従い製造することができる。

スキーム 24



(式中の L、Q³⁰、R¹⁰、R²⁰、R³⁰、T¹⁰、W⁴⁰ および Z²⁰ は前記と同じ意味をもつ)

化合物 (XL) を、塩化メチレン等の溶媒中、トリエチルシランとトリフルオロ酢酸を用いて、通常 0 ℃～還流温度で 1～48 時間還元することにより、化合物 (XXd) が得られる。

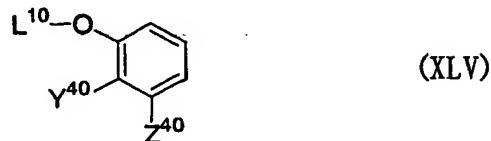
前記一般式 (XVI) で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、一般式 (XLIV)



(式中の L、Y⁴⁰ および Z³⁰ は前記と同じ意味をもつ) で表されるフェノール誘導体をトリス (トリフルオロアセチル) ヨウ素と縮合した後、過塩素酸やほうフッ化水素酸を用いて処理することにより製造することができる。

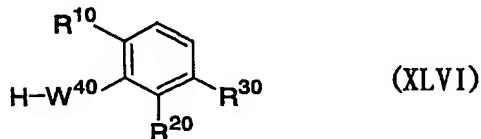
前記一般式 (XVIII) で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、前記一般式 (XXI) で表される化合物を、m-クロロ過安息香酸等の過オキシ酸を用いて、Baeeyer-Villiger 条件下に酸化し、得られた α -酸エステルを加水分解した後、必要に応じて M. S. Newman らの方法 (J. Org. Chem., Vol. 31, pp. 3980-3984 (1966)) に準じてチオフェノール誘導体へ変換すること

により製造することができる。尚、前記一般式 (XXI) で表される化合物は、例えば、一般式 (XLV)



(式中の L^{10} 、 Y^{40} および Z^{40} は前記と同じ意味をもつ) で表されるフェノール誘導体を、ジクロロメチルメチルエーテルと四塩化チタンを用いてホルミル化することにより製造することができる。

前記一般式 (IX) で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、 W^3 が酸素原子である前記一般式 (XVII) で表される化合物をトリフルオロメタンスルホン酸と反応してエステル化した後、 N - メチルピロリドン、ジメチルホルムアミド等の不活性溶媒中、ハロゲン化リチウムの存在下に加熱攪拌することにより製造することができる。尚、前記一般式 (XVII) で表される化合物は、例えば、一般式 (XLVI)



(式中の R^{10} 、 R^{20} 、 R^{30} および W^{40} は前記と同じ意味をもつ) で表されるフェノール誘導体又はチオフェノール誘導体を酢酸-硝酸、トリフルオロ酢酸-亜硝酸ナトリウム或いはテトラフルオロホウ酸ニトロニウム等のニトロ化剤を用いてニトロ化し、必要に応じて M. S. Newman らの方法 (J. Org. Chem., Vol. 31, pp. 3980-3984 (1966)) に準じてフェノール誘導体をチオフェノール誘導体へ変換することにより製造することができる。

前記一般式 (XXII) で表される化合物は、公知の方法に準じて製造することができる。例えば、前記一般式 (IX) で表される化合物を、酢酸、エタノール、酢酸エチル、テトラヒドロフラン等の溶媒中、酸化白金やパラジウム炭素等を触媒として用いて接触水素添加により還元した後、アミノ基に適当な保護基を常法により導入することにより製造することができる。

前記一般式 (XXXV) で表される化合物は、前記一般式 (XXXVI) で

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.80-1.01 (2H, m), 1.07-1.35 (4H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.57-1.80 (5H, m), 2.21 (6H, s), 2.45-2.60 (2H, m), 4.56 (1H, s), 6.39 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.53 (1H, d, J=3.0Hz), 6.65 (1H, d, J=8.6Hz), 8.00 (2H, s)

5

(参考例 5.9)

参考例 5.8 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-[2-(4-テトラヒドロピラニル)エチル]フェノール

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.27-1.38 (2H, m), 1.47-1.56 (3H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 2.21 (6H, s), 2.53-2.60 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.93-3.99 (2H, m), 4.62 (1H, s), 6.38 (1H, dd, $J=3.0, 8.6\text{Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 8.00 (2H, s)

15 (参考例 6.0)

2-[6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-メトキシフェニル]プロパン-2-オール

1 - [6 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - ジベンジルアミノ - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メトキシフェニル] エタノン 1. 32 g をテトラヒドロフラン 100 mL に溶かし、アルゴン雰囲気下 -78 ℃ にて 1. 14 M メチルリチウムのジエチルエーテル溶液 4. 05 mL を数回に分けて加えた。そのまま 30 分間攪拌後、反応混合物をゆっくり室温まで昇温した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液 40 mL を加え、10 分間攪拌した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2 - [6 - ベンジルオキシ - 3 - (4 - ジベンジルアミノ - 2, 6 - ジメチルフェノキシ) - 2 - メトキシフェニル] プロパン - 2 - オール 1. 37 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.72 (6H, s), 2.02 (6H, s), 4.03 (3H, s), 4.61 (4H, s), 5.00 (2H, s), 6.25 (1H, d, J=9.1Hz), 6.47 (2H,

s), 6.53 (1H, d, J=9.1Hz), 7.22-7.42 (15H, m)

(参考例 6 1)

N, N-ジベンジル-[4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロペニル-2-

5 -メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチル]アニリン

2-[6-ベンジルオキシ-3-(4-ジベンジルアミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-メトキシフェニル]プロパン-2-オール 1. 37 g を塩化メチレン 20 mL に溶かし、濃塩酸 10 mL を加え、激しく 20 分間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、N, N-ジベンジル-[4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロペニル-2-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチル]アニリン 898 mg を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 2.03 (6H, s), 2.12 (3H, s), 3.95 (3H, s), 4.60 (4H, s), 4.97 (2H, s), 4.99 (1H, s), 5.35 (1H, s), 6.22 (1H, d, J=9.0Hz), 6.44 (1H, d, J=9.0Hz), 6.47 (2H, s), 7.23-7.44 (15H, m)

20 (参考例 6 2)

4-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェノール

4-(4-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルニトロベンゼン 20 3 mg を塩化メチレン 25 mL に溶かし、-78 °C にて 1 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 150 μ L を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を氷水 50 mL に加え、1 時間攪拌した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水の 1:1 混合溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣を塩化メチレンとヘキサンにて結晶化し、4-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)フェノール 84 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.21 (6H, s), 4.49 (1H, s), 6.58-6.65 (2H, m), 6.72-6.78 (2H, m), 8.00 (2H, s)

(参考例 6 3)

5 3-[3-[4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) フェノキシメチル] フェニル] アクリル酸メチル
 4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) フェノール 400 mg と
 3-ブロモ-3-(3-ブロモメチルフェニル) プロピオン酸メチル 514 m
 g をアセトン 40 mL に溶かし、炭酸カリウム 700 mg を加え、3 日間加熱
 10 還流した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで
 抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減
 圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒：
 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製し、3-[3-[4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) フェノキシメチル] フェニル] アクリル酸メチル 60
 15 4 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.21 (6H, s), 3.81 (3H, s), 5.02 (2H, s), 6.46 (1H, d, J=16.0Hz), 6.65-6.80 (2H, m), 6.85-6.90 (2H, m), 7.37-7.50 (3H, m), 7.57 (1H, brs), 7.70 (1H, d, J=16.0Hz), 8.00 (2H, s)

20

(参考例 6 4)

3-[3-[5-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル] フェニル] アクリル酸メチル
 3-[3-[4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) フェノキシメチル] フェニル] アクリル酸メチル 600 mg にトリフルオロ酢酸 4 mL を
 25 加え、一晩加熱還流した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と酢酸
 エチルを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を酢酸エチルで
 抽出した。有機層を合わせ、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフ

イー（溶出溶媒：酢酸エチル-ヘキサン）にて精製し、3-[3-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル]フェニル]アクリル酸メチル204mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.19 (6H, s), 3.81 (3H, s), 3.94 (2H, s), 6.38 (1H, d, J=16.0Hz), 6.45 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.56 (1H, d, J=3.0Hz), 6.68 (1H, d, J=8.7Hz), 7.18-7.40 (4H, m), 7.64 (1H, d, J=16.0Hz), 7.98 (2H, s)

(参考例65)

10 3-[3-[5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル]フェニル]プロピオン酸

3-[3-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル]フェニル]アクリル酸メチル204mgをテトラヒドロフラン30mLに溶かし、2mol/L水酸化ナトリウム水溶液2mLを加え、アルゴン雰囲気下50℃にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に2mol/L塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、3-[3-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル]フェニル]アクリル酸198mgを得た。得られた3-[3-[5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル]フェニル]アクリル酸を用い、下記の参考例66と同様の方法により、3-[3-[5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル]フェニル]プロピオン酸を合成した。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.00 (6H, s), 2.57 (2H, t, J=7.8Hz), 2.88 (2H, t, J=7.8Hz), 3.87 (2H, s), 6.42 (2H, s), 6.43-6.48 (2H, m), 6.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.00-7.05 (3H, m), 7.15-7.19 (1H, m)

(参考例66)

4-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-テトラヒドロ

ピラニルメチル) フエノール

4- [2-ベンジルオキシ-5- (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) ベンジリデン] テトラヒドロピラン 202 mg をエタノール 10 mL、酢酸エチル 2 mL の混合溶媒に溶解し、氷冷下 10 % パラジウム炭素触媒 5.0 mg を数回に分けて加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) で精製し、4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2- (4-テトラヒドロピラニルメチル) フエノール 119 mg を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1.26-1.41 (2H, m), 1.49-1.61 (2H, m), 1.74-1.88 (1H, m), 2.03 (6H, s), 2.42-2.52 (2H, m), 3.26-3.40 (2H, m), 3.55 (2H, brs), 3.89-4.00 (2H, m), 5.30 (1H, brs), 6.31 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.39-6.48 (3H, m), 6.56 (1H, d, J=3.0Hz)

15 (参考例 6 7)

参考例 6 6 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

1- [5- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2-ヒドロキシフェニル] -2-シクロヘキシリエタノン

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 0.75-1.38 (5H, m), 1.45-1.95 (6H, m), 2.04 (6H, s), 2.67 (2H, d, J=6.7Hz), 3.54 (2H, brs), 6.44 (2H, s), 6.87 (1H, d, J=9.0Hz), 6.94 (1H, dd, J=2.9, 9.0Hz), 7.07 (1H, d, J=2.9Hz), 12.00 (1H, s)

25 4- (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ) -2- (2-シクロヘキシリエチル) フエノール

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 0.85-0.98 (2H, m), 1.08-1.33 (4H, m), 1.40-1.50 (2H, m), 1.59-1.81 (5H, m), 2.03 (6H, s), 2.48-2.58 (2H, m), 3.50 (2H, brs), 4.52 (1H, brs), 6.38 (1H, dd, J=3.1, 8.6Hz), 6.42 (2H, s), 6.56 (1H, d, J=8.6Hz), 6.58 (1H, d, J=3.1Hz)

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-イソプロピル-3-メトキシフェノール

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃ + CD₃OD) δ ppm: 1.39 (6H, d, J=7.1Hz), 2.05 (6H, s), 3.55 (1H, heptet, J=7.1Hz), 3.96 (3H, s), 6.02 (1H, d, J=8.8Hz), 6.24 (1H, d, J=8.8Hz), 6.47 (2H, s)

4-[4-メトキシ-3-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ]-3, 5-ジメチルアニリン

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 2.01 (6H, s), 2.80-2.90 (4H, m), 3.48 (2H, brs), 3.75 (3H, s), 3.80 (3H, s), 6.41 (2H, s), 6.44 (1H, dd, J=3.1, 8.8Hz), 6.59 (1H, d, J=3.1Hz), 6.67 (1H, d, J=8.8Hz), 6.82-6.85 (2H, m), 7.03-7.06 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m)

15 (4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニル)メタノン

19 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 2.03 (6H, s), 3.25 (1H, heptet, J=6.9Hz), 6.40 (2H, s), 6.64-6.68 (1H, m), 7.34-7.41 (1H, m), 7.81 (1H, brs)

20 4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-イソプロピルフェノール

24 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 2.15 (6H, s), 3.08 (2H, brs), 3.21 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.86 (2H, s), 6.45 (2H, s), 6.51-6.59 (2H, m), 6.89-6.92 (1H, m)

29 4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルアニリン

33 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 2.14 (6H, s), 3.48 (2H, brs), 3.76 (3H, s), 3.88 (2H, s), 6.43 (2H, s), 6.74-6.78 (2H, m), 6.90-6.93 (2H, m)

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.00 (6H, s), 6.34-6.41 (2H, m), 6.37 (2H, s), 6.86 (1H, d, J=8.7Hz), 6.93-7.05 (4H, m)

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノール

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.73-1.83 (2H, m), 2.01-2.07 (2H, m), 2.04 (6H, s), 3.53 (2H, brs), 3.53-3.60 (2H, m), 3.95-4.00 (2H, m), 4.38-4.46 (1H, m), 5.24 (1H, brs), 6.14 (1H, dd, J=2.8, 8.7Hz), 6.14 (2H, s), 6.49 (1H, d, J=2.8Hz), 6.75 (1H, d, J=8.7Hz)

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノール

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.72-1.80 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.14 (6H, s), 3.48-3.57 (2H, m), 3.85 (2H, s), 3.93-4.00 (2H, m), 4.33-4.60 (1H, m), 6.45 (2H, s), 6.45-6.50 (1H, m), 6.54-6.56 (1H, m), 6.76-6.80 (1H, m)

20

(参考例68)

1-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-4-ベンジルオキシー-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン

1-ベンジルオキシー-4-(2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン1.5. 5mgをエタノール5mL、テトラヒドロフラン1mLの混合溶媒に溶解し、氷冷下10%白金炭素触媒5mgを数回に分けて加え、室温にて水素雰囲気下常圧で24時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)で精製し、1-(4-アミノ

－2, 6-ジメチルフェノキシ)－4-ベンジルオキシ－5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタレン14.0mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.70-1.94 (4H, m), 2.04 (6H, s), 2.68-2.95 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.96 (2H, s), 6.02-6.12 (1H, m), 6.38-6.

5 54 (3H, m), 7.20-7.50 (5H, m)

(参考例69)

参考例68と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)－2, 3, 5-トリクロロアニリン

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 3.37 (1H, h eptet, J=6.9Hz), 4.19 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.42 (1H, dd, J=3.1, 8.8Hz), 6.76 (1H, d, J=8.8Hz), 6.82 (1H, s), 6.88 (1H, d, J=3.1Hz), 7.29-7.47 (5H, m)

15

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)－3, 5-ジプロモアニリン

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 3.37 (1H, h eptet, J=6.9Hz), 3.71 (2H, brs), 5.01 (2H, s), 6.45 (1H, dd, J=3.1, 8.9Hz), 6.77 (1H, d, J=8.9Hz), 6.85 (1H, d, J=3.1Hz), 6.90 (2H, s), 7.28-7.46 (5H, m)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)－2, 3, 5-トリメチルアニリン

25 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 2.03 (3H, s), 2.05 (3H, s), 2.08 (3H, s), 3.36 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.46 (2H, brs), 4.99 (2H, s), 6.33 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 6.46 (1H, s), 6.72 (1H, d, J=8.8Hz), 6.80 (1H, d, J=3.0Hz), 7.27-7.46 (5H, m)

4-(4-ベンジルオキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-2, 3, 5-トリクロロアニリン

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.75-1.88 (4H, m), 2.74-2.80 (2H, m), 2.87-2.95 (2H, m), 4.18 (2H, s), 4.98 (2H, s), 6.10 (1H, d, J=8.8Hz), 6.52 (1H, d, J=8.8Hz), 6.82 (1H, s), 7.28-7.45 (5H, m)

6-[5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシベンジル]-2H-ピリダジン-3-オン

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.01 (6H, s), 3.84 (2H, s), 6.43 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.55 (1H, d, J=3.0Hz), 6.70 (1H, d, J=8.7Hz), 6.86 (1H, d, J=9.7Hz), 7.26 (1H, d, J=9.7Hz)

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-[2-(4-テトラヒドロピラニル)エチル]フェノール

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23-1.35 (2H, m), 1.45-1.55 (3H, m), 1.60-1.68 (2H, m), 2.04 (6H, s), 2.52-2.58 (2H, m), 2.73 (2H, s), 3.31-3.40 (2H, m), 3.91-3.98 (2H, m), 6.39 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.44 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=3.0Hz), 6.59 (1H, d, J=8.7Hz)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルアニリン

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 2.04 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, J=6.9Hz), 4.99 (2H, s), 6.38 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 6.42 (2H, s), 6.73 (1H, d, J=8.8Hz), 6.79 (1H, d, J=3.0Hz), 7.23-7.48 (5H, m)

(参考例 70)

N-[4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]カルバミド酸エチル

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルアニリン1.37gを塩化メチレン30mLに溶解し、ピリジン0.076mLを加えた。冰冷攪拌下クロロ炭酸エチル0.047mLを滴下し、3時間室温で攪拌した。反応混合物に希塩酸5mLを加え、酢酸エチルで抽出した。

5 有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、N-[4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]カルバミド酸エチル1.47gを得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.11 (6H, s), 3.37 (1H, heptet, J=6.9Hz), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 5.00 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 6.50 (1H, brs), 6.73 (1H, d, J=8.8Hz), 6.78 (1H, d, J=3.0Hz), 7.11 (2H, s), 7.23-7.48 (5H, m)

15

(参考例71)

N-[4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル]カルバミド酸エチル

20 N-[4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルフェニル]カルバミド酸エチル743.6mgを1,2-ジクロロエタン50mLに溶解し、N-フルオロ-6-(トリフルオロメチル)ピリジニウム-2-スルホネートを加えた後、室温で15分間攪拌し、更に12時間加熱還流した。放冷後、反応混合物に希塩酸20mLを加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、N-[4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2-フルオロ-3,5-ジメチルフェニル]カルバミド酸エチル348.0mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t,

$J=7.1\text{Hz}$), 1.96–2.20 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 4.26 (2H, q, $J=7.1\text{Hz}$), 5.00 (2H, s), 6.34 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.66–6.84 (2H, m), 7.16–7.53 (5H, m), 7.73–7.92 (1H, m)

5 (参考例 7 2)

4 – (4 – ベンジルオキシ – 3 – イソプロピルフェノキシ) – 2 – フルオロー – 3, 5 – ジメチルアニリン

N – [4 – (4 – ベンジルオキシ – 3 – イソプロピルフェノキシ) – 2 – フルオロー – 3, 5 – ジメチルフェニル] カルバミド酸エチル 340 mg をエタノール 10 mL に溶解し、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 8 mL を加え、90 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン – 酢酸エチル) にて精製し、4 – (4 – ベンジルオキシ – 3 – イソプロピルフェノキシ) – 2 – フルオロー – 3, 5 – ジメチルアニリン 200 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, $J=6.9\text{Hz}$), 1.93–2.10 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, $J=6.9\text{Hz}$), 3.57 (2H, brs), 5.00 (2H, s), 6.36 (1H, dd, $J=3.1, 8.8\text{Hz}$), 6.51 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 6.73 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.20–7.54 (5H, m)

20

(参考例 7 3)

(4 – アミノ – 2, 6 – ジメチルフェニル) (4 – ベンジルオキシ – 3 – イソプロピルフェニル) メタノン

(4 – アミノ – 2, 6 – ジメチルフェニル) (4 – ヒドロキシ – 3 – イソプロピルフェニル) メタノン 86 mg をテトラヒドロフラン 15 mL に溶かし、氷冷下炭酸セシウム 99 mg とベンジルプロミド 36 μL を加え、アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン – 酢酸エチル) にて精製して、(4 – アミノ – 2, 6 – ジメチルフェニル) (4 – ベンジ

ルオキシー-3-イソプロピルフェニル) メタノン 2.8 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24 (6H, d, J=6.9Hz), 2.04 (6H, s), 3.39 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.66 (2H, brs), 5.13 (2H, s), 6.39 (2H, s), 6.83-6.88 (1H, m), 7.32-7.44 (5H, m), 7.48-7.53 (1H, m), 7.88 (1H, 5 brs)

(参考例 7 4)

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル]アセトアミド

4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルアニリン 6.62 mg を塩化メチレン 3.0 mL に溶かし、ピリジン 2.66 μL を加えた後、冰冷下にてトリフルオロ酢酸無水物 4.20 μL を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル]アセトアミド 8.36 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.25 (6H, s), 3.76 (3H, s), 3.97 (2H, s), 6.75-6.83 (2H, m), 6.86-6.92 (2H, m), 7.27 (2H, s), 7.73 (1H, brs)

20

(参考例 7 5)

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル]-3, 5-ジメチルフェニル]アセトアミド

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-(4-メトキシベンジル)-3, 5-ジメチルフェニル]アセトアミド 8.36 mg を塩化メチレン 5 mL に溶かし、4-フルオロベンゾイルクロリド 7.0 μL と塩化アルミニウム 1.11 mg を加え、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水 2.0 mL を加え、30 分間室温にて攪拌した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃

縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して、2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル]-3, 5-ジメチルフェニル]アセトアミド4.8mgを得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 2.22 (6H, s), 3.94 (2H, s), 6.98 (1H, d, J=8.6Hz), 7.07-7.20 (4H, m), 7.26 (2H, s), 7.55-7.61 (2H, m), 7.75 (1H, brs), 11.68 (1H, s)

(参考例76)

10 [5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-ヒドロキシフェニル] (4-フルオロフェニル) メタノン

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル]-3, 5-ジメチルフェニル]アセトアミド4.5mgをエタノール3mLに溶かし、1mo1/L水酸化ナトリウム水溶液3mLを加え、アルゴン雰囲気下60℃にて30分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を水に溶かし、塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、[5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-ヒドロキシフェニル] (4-フルオロフェニル) メタノン2.6mgを得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.11 (6H, s), 3.85 (2H, s), 6.42 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz), 7.10-7.17 (2H, m), 7.16 (1H, d, J=2.0Hz), 7.22 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.57-7.64 (2H, m)

(参考例77)

25 4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)フェノール

氷冷下水素化ホウ素ナトリウム5.6mgをテトラヒドロフラン10mLに懸濁し、1-[5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル]-2-シクロヘキシルエタノン5.2.3mgを加え、室温で

6時間攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、4-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-(2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)フェノール 50.0 mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.73-1.94 (13H, m), 2.03 (6H, s), 3.53 (2H, brs), 4.75-4.93 (1H, m), 6.30-6.50 (3H, m), 6.50 (1H, d, J=8.6Hz), 6.60 (1H, d, J=2.8Hz), 7.29 (1H, d, J=3.1Hz)

10 (参考例 7 8)

[5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン、および [5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノール

15 [5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノンと [5-(2,6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノンの混合物 (38:62) 148 mg を酢酸エチル 20 mL に溶かし、酸化白金 (IV) 17 mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 2 時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル (3:1)）にて精製して、[5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン 42 mg と [5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノール 72 mg を得た。

[5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-メトキシフェニル) メタノン

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.05 (6H, s), 3.48 (2H, brs), 3.71 (3H, s), 6.40 (2H, s), 6.68-6.72 (1H, m), 6.77-6.84 (1H, m), 6.87-6.91 (2H, m), 6.98-7.03 (1H, m), 7.32-7.36 (1H, m), 7.43-7.49 (1H, m), 12.

08 (1H, s)

[5-(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (2-ヒドロキシフェニル) メタノール

5 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 2.04 (6H, s), 3.48 (2H, brs), 3.86 (1H, brs), 6.11 (1H, brs), 6.38 (2H, s), 6.43–6.46 (1H, m), 6.54–6.57 (1H, m), 6.68–6.73 (1H, m), 6.81–6.85 (2H, m), 6.88–6.92 (1H, m), 7.18–7.26 (1H, m)

10 (参考例 7.9)

1 - [5 - (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) - 2-ヒドロキシフェニル] - 2 - (4-テトラヒドロピラニル) エタノン
 4 - (4-メトキシフェノキシ) - 3, 5-ジメチルニトロベンゼン 199 mg を塩化メチレン 15 mL に溶かし、4-テトラヒドロピラニルアセチルクロリド 473 mg を加え、四塩化チタン 2.6 mL を滴下した後、室温にて 2 日間攪拌した。反応混合物を氷水 100 mL にあけ、塩化メチレン 30 mL を加えて 20 分間攪拌した。反応混合物を分液し、水層を塩化メチレンで抽出した。有機層を合わせ、1 mol/L 塩酸、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して、1 - [5 - (2, 6-ジメチル-4-ニトロフェノキシ) - 2-ヒドロキシフェニル] - 2 - (4-テトラヒドロピラニル) エタノンを 96 mg 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33-1.43 (2H, m), 1.60-1.70 (2H, m), 2.14-2.28 (1H, m), 2.23 (6H, s), 2.77-2.82 (2H, m), 3.38-3.47 (2H, m), 3.92-3.97 (2H, m), 6.86 (1H, dd, J=3.0, 9.1Hz), 6.97 (1H, d, J=9.1Hz), 7.15 (1H, d, J=3.0Hz), 8.04 (2H, s), 11.08 (1H, s)

(参考例 80)

4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール、および4-[(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)ヒドロキシメチル]-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

5 [4-ベンジルオキシ-3-(4-フルオロフェノキシ)フェニル]-(4-ジベンジルアミノ-2, 6-ジメチルフェニル)メタノール6.6mgをテトラヒドロフラン10mLに溶かし、10%パラジウム炭素触媒(50%含水品)6.6mgを加え、室温にて水素雰囲気下常圧で一晩攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー(展開溶媒:ヘキサン-酢酸エチル(1:1))にて精製して、4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール1.2mgと4-[(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)ヒドロキシメチル]-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール3mgを得た。

10 4-(4-アミノ-2, 6-ジメチルベンジル)-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{CDCl}_3 + \text{CD}_3\text{OD}$) δ ppm: 2.11 (6H, s), 3.81 (2H, s), 6.41 (2H, s), 6.56-6.57 (1H, m), 6.62-6.65 (1H, m), 6.83-6.95 (3H, m), 6.95-7.05 (2H, m)

20 4-[(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)ヒドロキシメチル]-2-(4-フルオロフェノキシ)フェノール

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.94 (1H, brs), 2.15 (6H, s), 3.55 (2H, brs), 5.46 (1H, brs), 6.13 (1H, s), 6.34 (2H, s), 6.77-6.82 (1H, m), 6.92-7.03 (6H, m)

25 (参考例81)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

(4-アミノ-2, 6-ジメチルフェニル)-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェニル)メタノン27mgをテトラヒドロフラン3mLに溶解し、

ピリジン 7 μ L を加えた。氷冷攪拌下エチルマロニルクロリド 10 μ L を滴下し、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に 1 mol/L 塩酸 5 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-(4-ペニジルオキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 3.8 mg を得た。

1 H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.24 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.12 (6H, s), 3.39 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.49 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1Hz), 5.14 (2H, s), 6.83-6.88 (1H, m), 7.30 (2H, s), 7.31-7.50 (6H, m), 7.88 (1H, brs), 9.25 (1H, brs)

(参考例 8-2)

参考例 8-1 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-(4-ペニジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

1 H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.12 (6H, s), 3.36 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 5.00 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=8.8Hz), 6.78 (1H, d, J=3.0Hz), 7.20-7.50 (7H, m), 9.14 (1H, s)

4-(4-ペニジルオキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

1 H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 1.70-1.94 (4H, m), 2.09 (6H, s), 2.66-2.98 (4H, m), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.96 (2H, s), 6.01 (1H, d, J=8.8Hz), 6.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.18-7.52 (7H, m), 9.11 (1H, s)

4-(4-ペニジルオキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.16 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.42 (6H, s), 3.31 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 5.00 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.71 (1H, d, J=8.4Hz), 6.97 (1H, d, J=2.4Hz), 7.20-7.40 (7H, m), 9.23 (1H, s)

5 2-フルオロ-4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.95-2.18 (6H, m), 3.36 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.52 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1Hz), 5.00 (2H, s), 6.35 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 6.74 (1H, d, J=8.8Hz), 6.77 (1H, d, J=3.0Hz), 7.10-7.55 (5H, m), 8.01 (1H, d, J=8.6Hz), 9.40 (1H, s)

4-(4-ベンジルオキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-2,3,5-トリクロロマロンアニリド酸エチル

15 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 1.72-1.88 (4H, m), 2.73-2.80 (2H, m), 2.87-2.93 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz), 4.98 (2H, s), 6.06 (1H, d, J=8.8Hz), 6.51 (1H, d, J=8.8Hz), 7.27-7.45 (5H, m), 8.59 (1H, s), 10.03 (1H, s)

20 4-[4-メトキシ-3-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.07 (6H, s), 2.79-2.89 (4H, m), 3.47 (2H, s), 3.76 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 6.43 (1H, dd, J=3.1, 8.9Hz), 6.56 (1H, d, J=3.1Hz), 6.67 (1H, d, J=8.9Hz), 6.80-6.85 (2H, m), 7.00-7.05 (1H, m), 7.12-7.18 (1H, m), 7.28 (2H, s), 9.13 (1H, s)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2,3,5-トリクロロマロンアニリド酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 3.36 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.56 (2H, s), 4.31 (2H, q, J=7.1Hz), 5.02 (2H, s), 6.41 (1H, dd, J=3.1, 8.9Hz), 6.76 (1H, d, J=8.9Hz), 6.87 (1H, d, J=3.1Hz), 7.29-7.47 (5H, m), 8.60 (1H, s), 10.06 (1H, s)

5

4-(4-ペンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2,3,5-トリメチルマロンアニリド酸エチル

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.09 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.36 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.51 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1Hz), 4.99 (2H, s), 6.31 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 6.71 (1H, d, J=8.8Hz), 6.82 (1H, d, J=3.0Hz), 7.27-7.44 (5H, m), 7.51 (1H, s), 9.03 (1H, brs)

(製造例 1)

15 4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 1)

[5-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-ヒドロキシフェニル] (4-フルオロフェニル) メタノン 28.88 g を塩化メチレン 100 mL とテトラヒドロフラン 700 mL の混合溶媒に溶解し、ピリジン 7.3 1 mL を加えた。氷冷攪拌下エチルマロニルクロリド 11.05 mL を滴下し、2 時間室温で攪拌した。反応混合物に希塩酸 300 mL を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 38.20 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.10 (6H, s), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 6.94-6.98 (3H, m), 7.11-7.17 (2H, m), 7.28 (2H, s), 7.64-7.69 (2H, m), 9.17 (1H, s), 11.42 (1H, s)

(製造例 2)

製造例 1 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4 - [3 - (2 - シクロヘキシリルエチル) - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3 ,

5 5 - ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.77-1.00 (2H, m), 1.08-1.50 (9H, m), 1.56-1.80 (5H, m), 2.10 (6H, s), 2.46-2.62 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.67 (1H, s), 6.39 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.55 (1H, d, J=3.0Hz), 6.62 (1H, d, J=8.7Hz), 7.28 (2H, s), 9.15 (1H, s)

10

4 - [3 - (2 - シクロヘキシリル - 1 - ヒドロキシエチル) - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3 , 5 - ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 3)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 0.77-1.90 (16H, m), 2.10 (6H, s), 3.47 (2H, s), 4.27 (2H, q, J=7.2Hz), 4.76-4.88 (1H, m), 6.36 (1H, d, J=2.8Hz), 6.55 (1H, dd, J=2.8, 8.8Hz), 6.74 (1H, d, J=8.8Hz), 7.29 (2H, s), 7.47 (1H, s), 9.14 (1H, s)

4 - [4 - ヒドロキシ - 3 - (4 - テトラヒドロピラニルメチル) フェノキシ] - 3 , 5 - ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 4)

20 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.26-1.40 (5H, m), 1.50-1.60 (2H, m), 1.73-1.89 (1H, m), 2.08 (6H, s), 2.48 (2H, d, J=7.1Hz), 3.28-3.40 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.88-4.00 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.76 (1H, brs), 6.38 (1H, dd, J=2.9, 8.6Hz), 6.50 (1H, d, J=2.9Hz), 6.61 (1H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, s), 9.20 (1H, s)

25

4 - [4 - ヒドロキシ - 3 - [2 - (3 - テトラヒドロフラニル) エチル] フェノキシ] - 3 , 5 - ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 5)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.48-1.74 (3H, m), 1.98-2.27 (8H, m), 2.45-2.65 (2H, m), 3.32-3.42 (1H, m), 3.47

(2H, s), 3.68-3.80 (1H, m), 3.82-3.95 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.78 (1H, brs), 6.40 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.55 (1H, d, J=3.0Hz), 6.60 (1H, d, J=8.6Hz), 7.29 (2H, s), 9.15 (1H, s)

5 4-[4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物6)

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.48 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.53 (1H, d, J=3.0Hz), 6.70 (1H, d, J=8.7Hz), 6.87 (1H, d, J=9.7Hz), 7.27 (2H, s), 7.28 (1H, d, J=9.7Hz), 9.32 (1H, s)

4-[4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物7)

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.13 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.72 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.71 (1H, d, J=3.0Hz), 6.77-6.92 (3H, m), 6.99-7.03 (2H, m), 7.29 (2H, s), 7.44-7.48 (1H, m), 9.13 (1H, s), 12.05 (1H, s)

20 4-[4-ヒドロキシ-3-[(2-ヒドロキシフェニル)ヒドロキシメチル]フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物8)

25 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.02 (6H, s), 3.44 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.08 (1H, s), 6.38 (1H, d, J=3.0Hz), 6.54 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.76 (1H, d, J=8.7Hz), 6.77-6.90 (3H, m), 7.10-7.20 (1H, m), 7.19 (2H, s), 9.16 (1H, s)

4-[4-ヒドロキシ-3-[2-(4-テトラヒドロピリジニル)エチル]フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物9)

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.25-1.35 (2H, m), 1.33 (3H, t, J=

7.1Hz), 1.45-1.56 (3H, m), 1.61-1.66 (2H, m), 2.09 (6H, s), 2.52-2.58 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.47 (2H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.31 (1H, s), 6.38 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.54 (1H, d, J=3.0Hz), 6.61 (1H, d, J=8.7Hz), 7.28 (2H, s), 9.17 (1H, s)

5

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物10)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.22 (6H, s), 3.15 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.46 (2H, s), 3.92 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.77 (1H, s), 6.54 (1H, dd, J=2.0, 8.1Hz), 6.58 (1H, d, J=8.1Hz), 6.91 (1H, d, J=2.0Hz), 7.26 (2H, s), 9.06 (1H, s)

4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物11)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.19 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.91 (2H, s), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 6.96 (1H, d, J=8.5Hz), 7.08-7.13 (3H, m), 7.20 (1H, dd, J=2.0, 8.5Hz), 7.25 (2H, s), 7.54-7.60 (2H, m), 9.11 (1H, s)

20

4-[3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物12)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 3.44 (2H, s), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 5.30 (1H, s), 6.32-6.37 (2H, m), 6.88 (1H, d, J=9.3Hz), 6.93-6.98 (2H, m), 6.98-7.03 (2H, m), 7.25 (2H, s), 9.09 (1H, s)

4-[3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシフェニル]ヒドロキシメチル]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物13)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.05 (1H, d, J=3.9Hz), 2.23 (6H, s), 3.45 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.50 (1H, s), 6.19 (1H, d, J=3.9Hz), 6.73-6.78 (1H, m), 6.91-7.04 (6H, m), 7.22 (2H, s), 9.14 (1H, s)

5

4-[3-(4-フルオロフェノキシ)-4-ヒドロキシベンジル]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物14)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.18 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.41 (1H, s), 6.

10 53 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$), 6.61 (1H, dd, $J=2.0, 8.2\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8.2\text{Hz}$), 6.88–6.96 (2H, m), 6.97–7.05 (2H, m), 7.23 (2H, s), 9.07 (1H, s)

4-[4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物15)

15 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) δ ppm: 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 1.73–1.83 (2H, m), 2.02–2.08 (2H, m), 2.11 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.53–3.60 (2H, m), 3.94–4.01 (2H, m), 4.27 (2H, q, J=7.1Hz), 4.38–4.45 (1H, m), 5.27 (1H, s), 6.12 (1H, dd, J=2.7, 8.8Hz), 6.48 (1H, d, J=2.7Hz), 6.76 (1H, d, J=8.8Hz), 7.29 (2H, s), 9.15 (1H, s)

20

4-[4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)ペンジル]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物16)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 1.70–1.80 (2H, m), 1.95–2.03 (2H, m), 2.22 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.50–3.58 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.90–3.97 (2H, m), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.33–4.40 (1H, m), 5.51 (1H, s), 6.47 (1H, brd, J=8.1Hz), 6.52 (1H, brs), 6.79 (1H, d, J=8.1Hz), 7.26 (2H, s), 9.09 (1H, s)

4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-メチルオキシフェノキシ) -

3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 17)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.26 (3H, t, J=7.1Hz), 1.39 (6H, d, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 3.47 (2H, s), 3.56 (1H, heptet, J=7.1Hz), 3.96 (3H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.29 (1H, brs), 5.95 (1H, d, J=8.8Hz), 6.25 (1H, d, J=8.8Hz), 7.27 (2H, s), 9.16 (1H, s)

(製造例 3)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物18)

10 4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 3.7. 3 g をトリフルオロ酢酸-ジメチルスルフィド-水 (95:5:10) の混合溶媒 100 mL に溶解し、室温で 12 時間放置した。溶媒を減圧下に留去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 2.1 g を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.09 (6H, s), 3.18 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.14 (1H, s), 6.27 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.59 (1H, d, J=8.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.0Hz), 7.28 (2H, s), 9.16 (1H, s)

(製造例4)

製造例3と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2-フルオロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 25 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物1-9)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.00-2.13 (6H, m), 3.16 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.52 (2H, s), 4.28 (2H, q, J=7.1Hz), 6.29 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.59 (1H, d, J=8.6Hz), 6.71 (1H, d, J=3.0Hz), 7.99 (1H, d, J=8.8Hz), 9.41 (1H, s)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物20)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.18 (6H, d, J=6.9Hz), 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.40 (6H, s), 3.13 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.50 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.57 (1H, d, J=8.3Hz), 6.94 (1H, d, J=2.0Hz), 7.38 (2H, s), 9.25 (1H, s)

4-(4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物21)

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 1.74-1.92 (4H, m), 2.07 (6H, s), 2.60-2.73 (2H, m), 2.89-2.95 (2H, m), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.85 (1H, s), 5.95 (1H, d, J=8.6Hz), 6.39 (1H, d, J=8.6Hz), 7.28 (2H, s), 9.15 (1H, s)

15

2, 3, 5-トリクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)マロンアニリド酸エチル(化合物22)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23 (6H, d, J=6.9Hz), 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 3.18 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.56 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.1Hz), 4.88 (1H, s), 6.37 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.63 (1H, d, J=8.7Hz), 6.81 (1H, d, J=3.0Hz), 8.58 (1H, s), 10.07 (1H, s)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2, 3, 5-トリメチルマロンアニリド酸エチル(化合物23)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 2.20 (3H, s), 3.17 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.51 (2H, s), 4.23 (2H, q, J=7.1Hz), 4.45 (1H, s), 6.26 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.57 (1H, d, J=8.6Hz), 6.75 (1H, d, J=3.0Hz), 7.50 (1H, s), 9.04 (1H, s)

2, 3, 5-トリクロロ-4-(4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)マロンアニリド酸エチル(化合物24)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.35 (3H, t, J=7.1Hz), 1.79-1.91 (4H, m), 2.63-2.72 (2H, m), 2.87-2.94 (2H, m), 3.55 (2H, s), 4.30 (2H, q, J=7.1Hz), 4.53 (1H, s), 6.02 (1H, d, J=8.7Hz), 6.44 (1H, d, J=8.7Hz), 8.57 (1H, s), 10.01 (1H, s)

(製造例5)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゼンスルホニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物25)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル60mgを塩化メチレン20mLに溶解し、m-クロロ過安息香酸65mg加え、室温にて20時間攪拌した。不溶物をろ去し、ろ液に亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和重曹水、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒:ヘキサン-酢酸エチル)にて精製し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゼンスルホニル)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル51mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.61 (6H, s), 3.21 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.47 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.30 (1H, brs), 6.74 (1H, d, J=8.5Hz), 7.30-7.44 (3H, m), 7.64 (1H, d, J=2.3Hz), 9.44 (1H, s)

25

(製造例6)

4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル(化合物26)

水素化ホウ素ナトリウム6mgをテトラヒドロフラン0.5mLに懸濁させ、

酢酸 22 μ Lを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 23 mg のテトラヒドロフラン 2 mL 溶液を加え、室温にて13時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム溶液で希釈し、5 酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム溶液と飽和食塩水の1:1混合溶液で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー（展開溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製して、4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 18 mgを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 2.04 (6H, s), 3.42 (2H, s), 3.52 (1H, d, J=3.5Hz), 4.25 (2H, q, J=7.1Hz), 5.84 (1H, d, J=3.5Hz), 6.36 (1H, d, J=3.0Hz), 6.51 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 6.73 (1H, d, J=8.8Hz), 6.98-7.03 (2H, m), 7.23 (2H, s), 7.28-7.33 (2H, m), 7.50 (1H, s), 9.17 (1H, s)

(製造例7)

製造例6と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシベンジル]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル（化合物27）

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.15 (6H, s), 3.14 (1H, brs), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.87 (1H, s), 6.46 (1H, d, J=1.8Hz), 6.76 (1H, d, J=8.3Hz), 6.81 (1H, dd, J=1.8, 8.3Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.21 (2H, s), 7.25-7.31 (2H, m), 7.56 (1H, brs), 9.08 (1H, s)

(製造例3)

4-[3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル（化合物28）

4-[3-[4-(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 713.5 mg をエタノール 10 mL に溶解し、氷冷攪拌下 10 % パラジウム炭素触媒 700 mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 24 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、4-[3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 620 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 6.41 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.56 (1H, d, J=3.0Hz), 6.64 (1H, d, J=8.7Hz), 6.88-7.01 (2H, m), 7.08-7.23 (2H, m), 7.27 (2H, s), 9.15 (1H, s)

(製造例 9)

4-[4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシベンゾイル)フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 29)

4-[4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 39 mg を塩化メチレン 10 mL に溶解し、-78 °C にて 1 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 800 μL を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物に氷を加え、1 時間攪拌した後、塩化メチレンで抽出した。有機層を 2 mol/L 塩酸にて洗浄した後、2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液で抽出した。水層を塩化メチレンで洗浄し、氷と濃塩酸にて酸性にした後、塩化メチレン-メタノール (20:1) 混合溶媒で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-[4-ヒドロキシ-3-(2-ヒドロキシベンゾイル)フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 24 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.15 (6H, s), 3.52 (2H, s), 6.83-6.87 (1H, m), 6.93 (1H, brs), 7.01 (2H, brs), 7.02-7.08 (2H, m), 7.25 (2H, s), 7.46-7.54 (2H, m), 8.20 (1H, s), 10.05 (1H, s), 10.67 (1H, s)

(製造例 10)

4-[4-ヒドロキシ-3-[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸（化合物30）

4-[4-メトキシ-3-[2-(2-メトキシフェニル)エチル]フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 3.5 mg を塩化メチレン 2 mL に溶かし、-78°C にて 1 M 三臭化ホウ素の塩化メチレン溶液 800 μL を滴下した後、室温にて一晩攪拌した。反応混合物にエタノール 20 mL を加えた後、減圧濃縮した。得られた残渣をメタノール 3 mL に溶かした後、1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 3 mL を加え、60°C にて 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、酢酸エチルで洗浄した。水層に 1 mol/L 塩酸、飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4-[4-ヒドロキシ-3-[2-(2-ヒドロキシフェニル)エチル]フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 2.8 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.09 (6H, s), 2.70-2.83 (4H, m), 3.46 (2H, s), 6.44-6.52 (2H, m), 6.72 (1H, d, J=8.4Hz), 6.78-6.85 (2H, m), 7.07-7.12 (2H, m), 7.26 (2H, s)

(製造例 11)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸メチル（化合物31）

4-(4-アミノ-2,6-ジメチルフェノキシ)-2-イソプロピルフェノール 1.88 mg とマロン酸ジメチル 5.20 mg を 110°C にて一晩攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒：ヘキサン-酢酸エチル）にて精製し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸メチル 1.53 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 2.10 (6H, s), 3.17 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.49 (s, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.81 (s, 1H), 6.29 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.59 (1H, d, J=8.6Hz), 6.72 (1H, d, J

=3.0Hz), 7.28 (2H, s), 9.09 (1H, s)

(製造例 1 2)

製造例 1 1 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

5 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸ベンジル (化合物 3 2)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.21 (6H, d, J=6.9Hz), 2.10 (6H, s), 3.16 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.52 (2H, s), 4.55 (1H, s), 5.24 (2H, s), 6.30 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.59 (1H, d, J=8.6Hz), 6.72 (1H, d, J=3.0Hz), 7.26 (2H, s), 7.33-7.42 (5H, m)

4-[3-[3-(2-カルボキシエチル)ベンジル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸メチル (化合物 3 3)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.07 (6H, s), 2.61 (2H, t, J=7.8Hz), 2.89 (2H, t, J=7.8Hz), 3.48 (2H, s), 3.80 (3H, s), 3.86 (2H, s), 6.48 (1H, d, J=3.0Hz), 6.49 (1H, dd, J=3.0, 8.3Hz), 6.65 (1H, d, J=8.3Hz), 7.00-7.02 (3H, m), 7.16-7.21 (1H, m), 7.24 (2H, s), 9.09 (1H, s)

(製造例 1 3)

20 4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 3 4)

4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 38mg を酢酸エチル 10mL に溶解し、10% パラジウム炭素触媒 (50% 含水品) 38mg を加え、室温にて水素雰囲気下常圧で 3 時間攪拌した。不溶物をろ去後、ろ液を減圧濃縮し、4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゾイル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチルを 28mg 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.25 (6H, d, J=6.9Hz), 1.34 (3H, t, J=7.1Hz), 2.08 (6H, s), 3.23 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.50 (2H, s), 4.2

8 (2H, q, J=7.1Hz), 6.32 (1H, brs), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 7.27 (2H, s), 7.32 (1H, brs), 7.86 (1H, brs), 9.30 (1H, s)

(製造例 14)

5 4-[3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 35)
 4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシベンジル]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 9 mg を塩化メチレン 3 mL に溶かし、トリエチルシラン 15.5 μ L およびトリフルオロ酢酸 3 mL を加えた後、アルゴン雰囲気下室温にて一晩攪拌した。反応混合物に水 10 mL を加え、室温にて 15 分間攪拌した後、反応混合物を塩化メチレンで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して、4-[3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシベンジル]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 4 mg を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.20 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.87 (2H, s), 3.90 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.52 (1H, s), 6.63 (1H, d, J=8.2Hz), 6.69 (1H, dd, J=2.1, 8.2Hz), 6.74 (1H, d, J=2.1Hz), 6.93-6.96 (2H, m), 7.09-7.13 (2H, m), 7.25 (2H, s), 9.07 (1H, brs)

(製造例 15)

3,5-ジプロモ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)マロンアニリド酸エチル (化合物 36)
 4-(4-ベンジルオキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジプロモアニリン 400 mg を用い、製造例 1 及び製造例 3 と同様の方法により、N-[3,5-ジプロモ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)マロンアニリド酸エチル 119 mg を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.20 (6H, d, J=6.9Hz), 1.32 (3H, t, J=7.1Hz), 3.20 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.49 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 4.80 (1H, brs), 6.35 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.64 (1H, d, J=8.7Hz), 6.78 (1H, d, J=3.0Hz), 7.86 (2H, s), 9.49 (1H, s)

5 (製造例16)

(-) -4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物37)

(-) -B-クロロジイソピノカンフェイルボラン3. 7 gをテトラヒドロ10 フラン6 mLに溶解し、-15℃にて攪拌下、ピリジン1.87 mLを滴下した。反応混合物に4- [3- (4-フルオロベンゾイル) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル2.28 gのテトラヒドロフラン溶液6 mLを滴下し、室温にて16時間攪拌した。反応混合物を-15℃にて攪拌し、30%過酸化水素水6 mLを滴下した。反応混合物を水で15 希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製し、(-) -4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル20 0.315 gを得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.06 (6H, s), 3.45 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.87 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 6.75 (1H, d, J=8.8Hz), 6.97-7.08 (2H, m), 7.22-7.39 (4H, m), 9.12 (1H, s)

25

(製造例17)

製造例16と同様にして、(+) -B-クロロジイソピノカンフェイルボランを用いて以下の化合物を合成した。

(+) -4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒ

ドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル (化合物 3
8)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.33 (3H, t, J=7.1Hz), 2.06 (6H, s), 3.44 (2H, s), 4.26 (2H, q, J=7.1Hz), 5.87 (1H, s), 6.36 (1H, d, J=3.2Hz), 6.54 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 6.75 (1H, d, J=8.8Hz), 6.97-7.08 (2H, m), 7.22-7.39 (4H, m), 9.14 (1H, s)

(製造例 18)

4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 3 9)

4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸エチル 1. 40 g にエタノール 20 mL と 1 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 20 mL を加え、アルゴン雰囲気下 60 °C にて 30 分間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣に水を加え、ジエチルエーテルで洗浄した。水層に 1 mol/L 塩酸と飽和食塩水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 1. 31 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.01 (6H, s), 3.33 (2H, s), 5.70 (1H, d, J=4.0Hz), 5.87 (1H, d, J=4.0Hz), 6.40 (1H, dd, J=3.2, 8.8Hz), 6.64 (1H, d, J=8.8Hz), 6.84 (1H, d, J=3.2Hz), 7.01-7.13 (2H, m), 7.23-7.43 (4H, m), 9.07 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.60 (1H, brs)

(製造例 19)

製造例 18 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

2, 3, 5-トリクロロ-4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) マロンアニリド酸 (化合物 4 0)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.18 (6H, d, J=6.9Hz),

3.21 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.44 (2H, s), 6.26 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz),
6.55 (1H, d, J=8.7Hz), 6.80 (1H, d, J=3.0Hz), 8.40 (1H, brs)

3, 5-ジプロモ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)マロンアニリド酸(化合物41)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.20 (6H, d, J=6.9Hz),
3.22 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.47 (2H, s), 6.36 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz),
6.63 (1H, d, J=8.7Hz), 6.77 (1H, d, J=3.0Hz), 7.86 (2H, s)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-2,3,5-トリメチルマロンアニリド酸(化合物42)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz),
2.07 (6H, s), 2.18 (3H, s), 3.24 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.49 (2H, s),
6.21 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.63 (1H, d, J=8.6Hz), 6.71 (1H, d, J=3.0
Hz), 7.40 (1H, s)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピル-2-メトキシフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸(化合物43)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.39 (6H, d, J=7.1Hz),
2.09 (6H, s), 3.46 (2H, s), 3.55 (1H, heptet, J=7.1Hz), 3.96 (3H, s),
5.93 (1H, d, J=8.8Hz), 6.25 (1H, d, J=8.8Hz), 7.29 (2H, s)

2,3,5-トリクロロ-4-(4-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)マロンアニリド酸(化合物44)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.70-1.85 (4H, m), 2.60-2.72 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.42 (2H, s), 5.92 (1H, d, J=8.7Hz),
6.34 (1H, d, J=8.7Hz), 8.36 (1H, s)

4-[4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3

－イルメチル) フェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 5)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.07 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.85 (2H, s), 6.46-6.53 (3H, m), 6.70 (1H, d, J=8.6Hz), 6.85 (1H, d, J=9.7Hz), 7.25-7.30 (3H, m)

4 - [4-ヒドロキシ-3 - [2 - (4-テトラヒドロピラニル) エチル] フェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 6)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.23-1.34 (2H, m), 1.45-1.53 (3H, m), 1.61-1.68 (2H, m), 2.10 (6H, s), 2.51-2.57 (2H, m), 3.32-3.40 (2H, m), 3.46 (2H, s), 3.92-3.98 (2H, m), 6.38 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.52 (1H, d, J=3.0Hz), 6.61 (1H, d, J=8.7Hz), 7.29 (2H, s)

4 - (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゾイル) - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 7)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.22 (6H, d, J=6.9Hz), 2.10 (6H, s), 3.27 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.46 (2H, s), 6.73 (1H, brd, J=8.4Hz), 7.28 (2H, s), 7.35 (1H, brs), 7.79 (1H, brs)

4 - (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンジル) - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 8)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.19 (6H, d, J=6.9Hz), 2.21 (6H, s), 3.19 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.46 (2H, s), 3.91 (2H, s), 6.51 (1H, dd, J=2.0, 8.1Hz), 6.58 (1H, d, J=8.1Hz), 6.91 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.23 (2H, s)

4 - [3 - (4-フルオロベンゾイル) - 4-ヒドロキシベンジル] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 4 9)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.20 (6H, s), 3.53 (2H, s), 3.92

(2H, s), 6.97 (1H, d, J=8.5Hz), 7.07-7.17 (3H, m), 7.15-7.23 (3H, m), 7.53-7.62 (2H, m), 8.25 (1H, brs), 11.68 (1H, s)

4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシ

5 ベンジル] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 5 0)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.15 (6H, s), 3.43 (2H, s), 3.85 (2H, s), 5.84 (1H, s), 6.51 (1H, d, J=1.4Hz), 6.72 (1H, d, J=8.3Hz), 6.76 (1H, dd, J=1.4, 8.3Hz), 6.96-7.03 (2H, m), 7.20 (2H, s), 7.25-7.33 (2H, m)

10

4- [3- (4-フルオロベンジル) -4-ヒドロキシベンジル] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 5 1)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.19 (6H, s), 3.44 (2H, s), 3.87 (4H, s), 6.63 (2H, s), 6.70 (1H, s), 6.90-6.96 (2H, m), 7.10 15 -7.17 (2H, m), 7.23 (2H, s)

4- [3- (4-フルオロフェノキシ) -4-ヒドロキシフェノキシ] -3,

5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 5 2)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.04 (6H, brs), 3.40 (2H, brs), 6.27-6.38 (2H, m), 6.80-7.03 (5H, m), 7.20-7.30 (2H, brs)

4- [(3- (4-フルオロフェノキシ) -4-ヒドロキシフェニル) ヒドロキシメチル] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 5 3)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.23 (6H, s), 3.43 (2H, s), 6.17 (1H, s), 6.76-6.79 (1H, m), 6.89-6.93 (4H, m), 6.93-7.01 (2H, m), 7.19 (2H, s)

4- [3- (4-フルオロフェノキシ) -4-ヒドロキシベンジル] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 5 4)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 2.19 (6H, s), 3.42 (2H, s), 3.87 (2H, s), 6.55 (1H, d, J=2.0Hz), 6.60 (1H, dd, J=2.0, 8.3Hz), 6.85 (1H, d, J=8.3Hz), 6.86-6.92 (2H, m), 6.94-7.02 (2H, m), 7.22 (2H, s)

5

4-[4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物55)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.73-1.84 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.11 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.54-3.61 (2H, m), 3.95-4.03 (2H, m), 4.38-4.47 (1H, m), 6.12 (1H, dd, J=2.8, 8.7Hz), 6.48 (1H, d, J=2.8Hz), 6.75 (1H, d, J=8.7Hz), 7.29 (2H, s)

4-[4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルオキシ)ベンジル]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物56)

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 1.68-1.78 (2H, m), 1.93-2.02 (2H, m), 2.21 (6H, s), 3.45 (2H, s), 3.50-3.56 (2H, m), 3.92 (2H, s), 3.93-3.99 (2H, m), 4.33-4.38 (1H, m), 6.46 (1H, brd, J=8.2Hz), 6.52 (1H, brs), 6.78 (1H, d, J=8.2Hz), 7.26 (2H, s)

4-[4-ヒドロキシ-3-(2-メトキシベンゾイル)フェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物57)

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 2.11 (6H, s), 3.41 (2H, s), 3.71 (3H, s), 6.68 (1H, d, J=3.0Hz), 6.78-7.00 (3H, m), 7.02-7.12 (1H, m), 7.23-7.37 (3H, m), 7.44-7.55 (1H, m)

25

4-[3-[3-(2-カルボキシエチル)ベンジル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物58)

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 2.02 (6H, s), 2.53 (2H, t, J=7.7Hz), 2.83 (2H, t, J=7.7Hz), 3.82 (2H, s), 6.31 (1H, d, J=3.0Hz), 6.41

(1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.67 (1H, d, J=8.6Hz), 6.93-7.05 (3H, m), 7.08-7.18 (1H, m), 7.26 (2H, s)

4-(4-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-1-ナフチルオキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物59)

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1.73-1.88 (4H, m), 2.05 (6H, s), 2.59-2.61 (2H, m), 2.78-2.88 (2H, m), 3.42 (2H, s), 5.86 (1H, d, J=8.7Hz), 6.35 (1H, d, J=8.7Hz), 7.30 (2H, s)

10 4-[3-(2-シクロヘキシルエチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物60)

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 0.81-0.98 (2H, m), 1.08-1.47 (6H, m), 1.56-1.80 (5H, m), 2.08 (6H, s), 2.51 (2H, t, J=7.8Hz), 3.43 (2H, s), 6.37 (1H, dd, J=3.0, 8.6Hz), 6.42 (1H, d, J=3.0Hz), 6.62 (1H, d, J=8.6Hz), 7.31 (2H, s)

4-[3-(4-フルオロベンジル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物61)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.99 (6H, s), 3.32 (2H, s), 3.79 (2H, s), 6.32 (1H, dd, J=3.1, 8.6Hz), 6.53 (1H, d, J=3.1Hz), 6.68 (1H, d, J=8.6Hz), 7.00-7.13 (2H, m), 7.14-7.27 (2H, m), 7.32 (2H, s), 9.06 (1H, brs), 10.07 (1H, s)

4-[3-(4-フルオロベンゾイル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物62)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.05 (6H, s), 3.32 (2H, s), 6.62 (1H, d, J=2.7Hz), 6.80-6.95 (2H, m), 7.25-7.42 (4H, m), 7.68-7.82 (2H, m), 9.82 (1H, s), 10.04 (1H, s), 12.61 (1H, s)

4- [3- (2-シクロヘキシル-1-ヒドロキシエチル)-4-ヒドロキシフェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 6 3)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 0.75-1.85 (13H, m), 2.02 (6H, s), 3.33 (2H, s), 4.78-4.93 (1H, m), 6.38 (1H, dd, J=3.2, 8.7Hz), 6.62 (1H, d, J=8.7Hz), 6.70 (1H, d, J=3.2Hz), 7.33 (2H, s), 8.85 (1H, s), 10.02 (1H, s), 12.61 (1H, brs)

2-フルオロ-4- (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 6 4)

¹H-NMR (CD₃OD) δ ppm: 1.15 (6H, d, J=6.9Hz), 1.95-2.12 (6H, m), 3.23 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.51 (2H, s), 6.28 (1H, dd, J=3.0, 8.4Hz), 6.56-6.68 (2H, m), 7.69 (1H, d, J=8.6Hz)

4- [4-ヒドロキシ-3- (4-テトラヒドロピラニルメチル) フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 6 5)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.05-1.28 (2H, m), 1.37-1.50 (2H, m), 1.65-1.80 (1H, m), 2.02 (6H, s), 2.38 (2H, d, J=7.1Hz), 3.11-3.26 (2H, m), 3.33 (2H, s), 3.70-3.85 (2H, m), 6.34 (1H, dd, J=3.1, 8.7Hz), 6.42 (1H, d, J=3.1Hz), 6.66 (1H, d, J=8.7Hz), 7.33 (2H, s), 8.86 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.55 (1H, brs)

4- [4-ヒドロキシ-3- [2- (3-テトラヒドロフラニル) エチル] フェノキシ]-3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物 6 6)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.35-1.61 (3H, m), 1.84-2.15 (8H, m), 2.30-2.65 (2H, m), 3.12-3.26 (1H, m), 3.33 (2H, s), 3.48-3.80 (3H, m), 6.32 (1H, dd, J=3.1, 8.7Hz), 6.48 (1H, d, J=3.1Hz), 6.65 (1H, d, J=8.7Hz), 7.33 (2H, s), 8.88 (1H, s), 10.03 (1H, s), 12.63 (1H, brs)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェニルスルファニル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物67)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.07 (6H, d, J=6.9Hz), 2.34 (6H, s), 3.11 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.35 (2H, s), 6.50 (1H, dd, J=2.4, 8.4Hz), 6.63 (1H, d, J=8.4Hz), 6.83 (1H, d, J=2.4Hz), 9.26 (1H, s), 10.16 (1H, s), 12.60 (1H, brs)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルベンゼンスルホニル)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物68)

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 1.15 (6H, d, J=6.9Hz), 2.53 (6H, s), 3.20 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.36 (2H, s), 6.95 (1H, d, J=8.5Hz), 7.34-7.50 (3H, m), 7.55 (1H, d, J=2.4Hz), 10.37 (1H, s), 10.51 (1H, s), 12.65 (1H, brs)

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸 (化合物69)

¹H-NMR (CDCl₃+CD₃OD) δ ppm: 1.90 (6H, d, J=6.9Hz), 2.10 (6H, s), 3.21 (1H, heptet, J=6.9Hz), 3.46 (2H, s), 6.26 (1H, dd, J=3.0, 8.7Hz), 6.59 (1H, d, J=8.7Hz), 6.71 (1H, d, J=3.0Hz), 7.27 (2H, s)

(製造例20)

4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム (化合物70)

4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸エチル2.28gをメタノール20mLに溶解し、1mol/L水酸化ナトリウム水溶液20mLを加え、50℃で3時間攪拌した。反応混合物に水とジエチルエーテルを加え、水層を分取し、1mol/L塩酸を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去した。残渣に 2 mol/L 水酸化ナトリウム水溶液 4.3 mL 加え、溶媒を減圧留去し、4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム 1.53 g を得た。

5 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.99 (6H, s), 2.87 (2H, s), 5.86 (1H, s), 6.37 (1H, dd, $J=3.0, 9.0\text{Hz}$), 6.64 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.80 (1H, d, $J=3.0\text{Hz}$), 6.98-7.12 (2H, m), 7.20-7.38 (4H, m), 12.23 (1H, s)

(製造例 21)

10 製造例 20 と同様の方法により、以下の化合物を合成した。

4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸カリウム (化合物 71)

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.99 (6H, s), 2.84 (2H, s), 5.88 (1H, s), 6.38 (1H, dd, $J=3.1, 9.0\text{Hz}$), 6.67 (1H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.00-7.15 (2H, m), 7.24-7.40 (4H, m), 12.48 (1H, s)

(-) - 4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム (化合物 72)

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.99 (6H, s), 2.90 (2H, s), 5.71 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=3.1, 8.6\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=3.1\text{Hz}$), 7.00-7.15 (2H, m), 7.23-7.40 (4H, m), 9.22 (1H, brs), 12.14 (1H, brs)

25 (+) - 4-[3-[(4-フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム (化合物 73)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.99 (6H, s), 2.93 (2H, s), 5.71 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.39 (1H, dd, $J=3.1, 8.6\text{Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$)

8.6Hz), 6.84 (1H, d, J=3.1Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.23-7.40 (4H, m), 9.18 (1H, brs), 11.99 (1H, brs)

(製造例 2 2)

5 ビス [4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸] カルシウム (化合物 7 4)

10 4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸 0.358 g と水酸化カルシウム 30 mg をメタノール 30 mL に加え、室温にて 2 時間攪拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ビス [4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸] カルシウム 0.370 g を得た。

15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ppm: 1.99 (6H, s), 3.04 (2H, s), 5.71 (1H, s), 5.87 (1H, s), 6.40 (1H, dd, J=3.1, 8.6Hz), 6.65 (1H, d, J=8.6Hz), 6.82 (1H, d, J=3.1Hz), 7.00-7.15 (2H, m), 7.23-7.43 (4H, m), 9.17 (1H, brs), 11.21 (1H, brs)

(製造例 2 3)

20 4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチル (化合物 7 5)

25 4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム 755 mg を 10 mL のメタノールに溶かし、ヨウ化メチル 0.123 mL を加え、40 ℃ にて一晩加熱攪拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で順次洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィー (展開溶媒: ヘキサン-酢酸エチル) にて精製して、4- [3- [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキ

シ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸メチルを 5.5 mg 得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 2.04 (6H, s), 3.30 (1H, d, J=3.3Hz), 3.46 (2H, s), 3.81 (3H, s), 5.86 (1H, d, J=3.3Hz), 6.36 (1H, d, J=3.0Hz), 6.53 (1H, dd, J=3.0, 8.8Hz), 6.75 (1H, d, J=8.8Hz), 6.98-7.04 (2H, m), 7.26 (2H, s), 7.28-7.34 (2H, m), 7.38 (1H, s), 9.07 (1H, s)

(製造例 24)

(+) - 4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸L-チロシンアミド塩 (化合物 76)

(+) - 4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸ナトリウム 1.0 g およびL-チロシンアミド塩酸塩 0.51 g を水 20 mL に懸濁させ、50 °C にて溶解させた。室温にて放冷攪拌し、析出物をろ取して、(+)-4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸L-チロシンアミド塩 1.11 g を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ppm: 2.00 (6H, s), 2.60-2.70 (1H, m), 2.81-2.92 (1H, m), 3.16 (2H, s), 3.45-3.57 (1H, m), 5.71 (1H, brs), 5.87 (1H, s), 6.39 (1H, dd, J=3.2, 8.6Hz), 6.60-6.80 (3H, m), 6.84 (1H, d, J=3.2Hz), 6.97-7.44 (10H, m), 7.50 (1H, s), 9.14 (1H, brs), 10.83 (1H, brs)

(製造例 25)

25 3, 5-ジプロモ-3' - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) - L-サイロニン (化合物 77)

化合物 77 を、JP 61/167643 に記載された実施例 33 と同様にして製造した。

N-[4-[3-[(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸エチル（化合物 78）

化合物 78 を、JP 06/172275 に記載された例 20 と同様にして製
5 造した。

N-[3, 5-ジメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) ベンゾイル] グリシン（化合物 79）

化合物 79 を、WO 00/39077 に記載された実施例 211 と同様にし
10 て製造した。

〔産業上の利用可能性〕

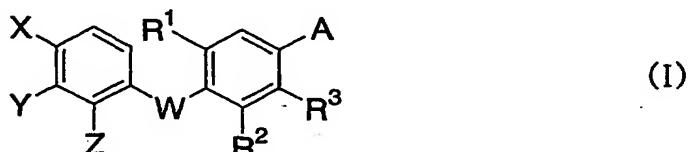
本発明の有効成分である甲状腺ホルモン受容体アゴニスト、特に前記一般式（I）で表される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩は、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼの発現を低下させる作用を有し、癌または前癌病変のマーカー酵素である胎盤型グルタチオン S-トランスフェラーゼ（GSTP）が発現した肝変異巣、および癌または前癌状態で増加する血中のマーカー酵素である γ -グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）を顕著に低下させ、優れた肝腫瘍抑制作用を有する。さらに当該化合物は、肝臓内グルタチオン含量を低下させ、肝癌細胞の増殖を抑制する作用を有する。さらに当該化合物は、甲状腺ホルモンに認められる副作用が軽微であり、極めて高い安全性を示す。従って当該化合物は、肝癌の予防または再発抑制剤として極めて有用である。

請求の範囲

1. 肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストを有効成分として含有する、肝癌の予防または再発抑制剤。

2. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、さらに肝グルタチオン低下作用を有する、請求項1に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

10 3. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、以下の一般式(I) :



〔式中、

R¹およびR²は、それぞれ独立して、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、ハロゲン原子またはシアノ基を表し；

15 R³は、水素原子、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基またはハロゲン原子を表し；

Wは、-O-、-S-、-CH₂-、-CH(OH)-、-CO-、-SO-、または-SO₂-を表し；

Xは、水酸基、または一般式-NH-G-Vで表される基を表し；

Gは、-CO-、-SO-、-SO₂-、-CS-NH-または-CO-NH-を表し；

Vは、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表し；

25 Yは、C₁₋₁₀アルキル基、トリフルオロメチル基、C₃₋₈シクロアルキル基、非置換または置換アリール基、-S(O)₂NR⁴R⁵、-C(O)NR⁴R⁵、-S(O)₂R⁶、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル基、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基または一般

式-Q-Tで表される基を表すか、あるいはXとYが一緒になって、-NH-C=C(R⁷)-を形成し；

R⁴およびR⁵は、それぞれ独立して、水素原子、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表すか、あるいはR⁴およびR⁵が、それらが結合している窒素原子と一緒にになって5～7員の環状アミンを形成し；

R⁶は、C₁₋₁₀アルキル基、C₃₋₈シクロアルキル基、C₃₋₈シクロアルキルC₁₋₆アルキル基、あるいは非置換または置換アリール基を表し；

R⁷は、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表し；

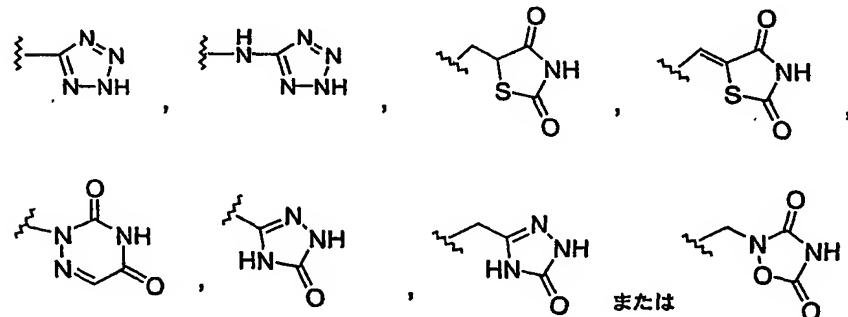
Qは、-O-、-CH₂-、-CH(OH)-、または-CO-を表し；

Tは、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよいC₃₋₈シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよいC₃₋₈シクロアルキルメチル基を表し；

Zは、水素原子またはC₁₋₃アルコキシ基を表すか、あるいはYとZが、一緒になって-(CH₂)_m-を形成し；

mは、3～4の整数を表し；

Aは、-NHCO-Y¹-CO₂R⁸、-CONHCH₂CO₂R⁸、-CH₂CH(R⁹)NR¹⁰R¹¹、または-Y²-COR¹²を表すか、あるいは以下の式：



で表される基を表し；

Y¹は、結合、C₁₋₆アルキレン基、または-CH=CH-を表し；

R⁸は、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはアリールC₁₋₆アルキル基を表し；

R⁹は、カルボキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基を表し；

R¹⁰は、水素原子またはC₁₋₆アルキル基を表し；

R¹¹は、水素原子、C₁₋₆アルキル基またはC₁₋₄アルカノイル基を表し；

Y²は、結合またはC₁₋₆アルキレン基を表し；

R¹²は、ヒドロキシ基またはC₁₋₆アルコキシ基を表す】

5 で表される化合物またはそれらの薬理学的に許容される塩である、請求項1に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

4. R¹およびR²が、それぞれ独立して、C₁₋₃アルキル基、トリフルオロメチル基、またはハロゲン原子であり；

10 Aが、-NHCO-Y¹-CO₂R⁸、-CONHCH₂CO₂R⁸、または-CH₂CH(R⁹)NH₂であり；

Y¹が、結合、または-CH₂-であり；

R⁸が、水素原子、C₁₋₆アルキル基、またはアリールC₁₋₆アルキル基であり；

15 R⁹が、カルボキシ基またはC₁₋₆アルコキシカルボニル基である、請求項3に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

5. Xが、水酸基であり；

Yが、C₁₋₆アルキル基、トリフルオロメチル基、-S(O)₂R⁶、6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式-Q¹-T¹で表される基を表すか、あるいはXとYが一緒になって、-NH-C=C(R⁷)-を形成し；

R⁶が、非置換または置換アリール基を表し；

R⁷が、水素原子、またはC₁₋₆アルキル基を表し；

25 Q¹が、-O-、-CH₂-、-CH(OH)-、または-CO-であり；

T¹が、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよいC₅₋₆シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよいC₅₋₆シクロアルキルメチル基である、請求項4に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

6. R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基またはハロゲン原子であり；

R^3 が、水素原子であり；

5 W が、 $-O-$ であり；

X が、水酸基であり；

Y が、一般式 $-Q^1-T^1$ で表される基であり；

Q^1 が、 $-CH(OH)-$ であり；

T^1 が、非置換または置換アリール基であり；

10 Z が、水素原子であり；

A が、 $-NHCOCO_2R^8$ であり；

R^8 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である、請求項 5 に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

15 7. Y が、 C_{1-6} アルキル基、トリフルオロメチル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル基、または一般式 $-Q^1-T^1$ で表される基であり；

Q^1 が、 $-O-$ 、 $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ 、または $-CO-$ であり；

20 T^1 が、非置換または置換アリール基、非置換または置換アリールメチル基、環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキル基、あるいは環内に酸素原子を有してもよい C_{5-6} シクロアルキルメチル基であり；

Z が、水素原子または C_{1-3} アルコキシ基を表すか、あるいは Y と Z が、一緒になって $- (CH_2)_4 -$ を形成し；

A が、 $-NHCOCH_2CO_2R^8$ であり；

25 R^8 が、水素原子、 C_{1-6} アルキル基、またはアリール C_{1-6} アルキル基である、請求項 5 に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

8. W が、 $-O-$ である、請求項 7 に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

9. R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基またはハロゲン原子であり；

R^3 が、水素原子であり；

Y が、 C_{1-6} アルキル基、6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-

5 イルメチル基、または一般式- Q^2-T^2 で表される基であり；

Q^2 が、 $-CH_2-$ 、または $-CH(OH)-$ であり；

T^2 が、非置換または置換アリール基であり；

Z が水素原子である、請求項 8 に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

10 10. R^1 および R^2 が、それぞれ独立して、 C_{1-3} アルキル基であり；

Y が、一般式- Q^3-T^3 で表される基であり；

Q^3 が、 $-CH(OH)-$ であり；

T^3 が、非置換または置換アリール基である、請求項 9 に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

15

11. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、以下からなる群：

4-[(3-[(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

20 4-[(3-[(4-フルオロフェニル) メチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-[(3-[(4-クロロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-[(3-[(4-クロロフェニル) メチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

25 4-[(4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) フェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-[(4-ヒドロキシ-3-(4-テトラヒドロピラニルメチル) フェノキシ] -3, 5-ジメチルマロンアニリド酸；

4-[(4-ヒドロキシ-3-[2-(3-テトラヒドロフラニル) エチル]

フェノキシ] - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸;

4 - (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジメチルマロンアニリド酸;

4 - (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジプロモ
5 マロンアニリド酸;

4 - (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジクロロマロンアニリド酸;

N - {4 - [3 - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルフェニル} マロンアミド酸;

10 N - {3-クロロ-4 - [3 - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 5-メチルフェニル} マロンアミド酸;

N - {3, 5-ジクロロ-4 - [3 - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] フェニル} オキサミド酸;

15 N - {4 - [3 - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルフェニル} オキサミド酸;

N - {3-クロロ-4 - [3 - (4-フルオロベンゼンスルホニル) - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 5-メチルフェニル} オキサミド酸;

N - [4 - [3 - [(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4-ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸;

20 N - [4 - (4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ) - 3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸;

3, 5-ジプロモ-3' - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) -L-サイロニン;

25 3, 5-ジクロロ-3' - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) -L-サイロニン;

3, 5-ジヨード-3' - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル) -L-サイロニン;

3, 5-ジプロモ-3' - (6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル) -L-サイロニン;

3, 5-ジクロロ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-L-サイロニン;

3, 5-ジヨード-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリジン-3-イルメチル)-L-サイロニン;

5 N-[3, 5-ジメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジクロロ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

10 N-[3, 5-ジブロモ-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジブロモ-2-トリフルオロメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジクロロ-2-トリフルオロメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

15 N-[3, 5-ジブロモ-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジクロロ-2-エチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

20 N-[3, 5-ジブロモ-2-プロピル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジクロロ-2-プロピル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[3, 5-ジブロモ-2-メチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

25 N-[3, 5-ジクロロ-2-メチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-ジメチルフェニル]オキサミド酸;

N-[4-(3-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-3, 5-

ジメチルフェニル] オキサミド酸；

N-[4-(3-イソプロピル-1H-インドール-5-イルオキシ)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸:

5 N-[4-(3-エチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-3,5-
5 ピス(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸:

N-[4-(1H-インドール-5-イルオキシ)-3,5-ビス(トリフルオロメチル)フェニル]オキサミド酸、

から選択される化合物あるいはそれらのC₁₋₆アルキルエステルまたは薬理学的に許容される塩である、請求項3に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

10

12. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、以下からなる群：

4-[3-[4-(フルオロフェニル)ヒドロキシメチル]-4-ヒドロキシフェノキシ]-3,5-ジメチルマロンアニリド酸：

4-〔4-ヒドロキシ-3-(6-オキソ-1,6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)フェノキシ〕-3,5-ジメチルマロンアニリド酸:

4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)-3,5-ジメチルマロンアニリド酸；

3, 5-ジブロモ-3'-(6-オキソ-1, 6-ジヒドロピリダジン-3-イルメチル)-L-サイロニン；

20 N-[4-[3-[(4-フルオロフェニル) ヒドロキシメチル] -4-ヒドロキシフェノキシ] -3, 5-ジメチルフェニル] オキサミド酸：

N-[3, 5-ジメチル-4-(4-ヒドロキシ-3-イソプロピルフェノキシ)ベンゾイル]グリシン;

N-[4-(3-メチル-1H-インドール-5-イルオキシ)-3,5-ジメチルフェニル]オキサミド酸、

から選択される化合物あるいはそれらのC₁₋₆アルキルエステルまたは薬理学的に許容される塩である、請求項3に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

13. 前記甲状腺ホルモン受容体アゴニストが、4-[3-[4-(フルオ

ロフェニル) ヒドロキシメチル] - 4 - ヒドロキシフェノキシ] - 3, 5 - ジメチルマロンアニリド酸、あるいはその C₁₋₆ アルキルエステルまたは薬理学的に許容される塩である、請求項 3 に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

5 14. 外科手術、経皮的エタノール注入療法、肝動脈塞栓療法および経皮的マイクロ波凝固療法から選択される肝癌の根治治療後に使用される、請求項 1 に記載の肝癌の予防または再発抑制剤。

10 15. 肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストと、インターフェロン α 、NIK-333、およびウルソデオキシコール酸からなる群から選択される少なくとも 1 種とを組み合せてなる肝癌の予防または再発抑制用の医薬。

15 16. 肝癌の予防または再発抑制剤を製造するための、肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストの使用。

20 17. 肝エストロゲンスルホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストの有効量を投与することからなる、肝癌の予防または再発抑制方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04601

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/197, A61P1/16, 35/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
Int.Cl⁷ A61K45/00, 31/197, A61P1/16, 35/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), REGISTRY (STN), MEDLINE (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	Giovanna M. Ledda-Columbano et al., Cell Proliferation Induced by Triiodothyronine in Rat Liver is Associated with Nodule Regression and Reduction of Hepatocellular Carcinomas, Cancer Research, 2000, Vol.60, No.3, pages 603 to 609; full text	1-16
A	Naokata YOKOYAMA et al., Synthesis and Structure-Activity Relationships of Oxamic Acid and Acetic Acid Derivatives Related to L-Thyronine, J.Med.Chem, 1995, Vol.38, No.4, pages 695 to 707, full text	1-16
A	EP 580550 A (Ciba-Geigy A.-G), 26 January, 1994 (26.01.94), Full text & AU 667924 B2 & CA 2100817 A	1-16

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&" document member of the same patent family
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search 12 August, 2002 (12.08.02)	Date of mailing of the international search report 27 August, 2002 (27.08.02)
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04601

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. Claims Nos.: 17

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 17 pertains to methods for treatment of the human body by therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of PCT Article 17(2)(a)(i) and Rule 39.1(iv), to search.

2. Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
 No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/04601

Claims 1, 2, and 14-16 relate to preventive or recurrence-suppressive agents for liver cancer, containing as the active ingredient compounds defined by the desired property "thyroid hormone receptor agonists having an effect of inhibiting the expression of liver estrogen sulfotransferase", and claims 1, 2, and 14-16 include all of the compounds having the desired property. However, only a small part of the claimed compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Further, the scope of the compounds having the property "thyroid hormone receptor agonists having an effect of inhibiting the expression of liver estrogen sulfotransferase" cannot be specified, though consideration has been given to the common general technical knowledge at the time of filing. Thus, claims 1, 2, and 14-16 do not comply with the requirement of clearness as provided for in PCT Article 6.

Additionally, claims 3-10 include extremely many compounds, but only a small part of the claimed compounds are supported by the description within the meaning of PCT Article 6 and disclosed within the meaning of PCT Article 5.

Accordingly, this search has been carried out on relationship between thyroid hormone receptor agonists having an effect of inhibiting the expression of liver estrogen sulfotransferase and liver cancer and on preventive or recurrence-suppressive agents for liver cancer containing as the active ingredient the compounds which are concretely disclosed in the description and specified in claims 11-13.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K 45/00, 31/197, A61P 1/16, 35/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl' A61K 45/00, 31/197, A61P 1/16, 35/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)、REGISTRY (STN)、MEDLINE (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	Giovanna M. Ledda-Columbano et al., Cell Proliferation Induced by Triiodothyronine in Rat Liver Is Associated with Nodule Regression and Reduction of Hepatocellular Carcinomas, Cancer Research, 2000, Vol. 60, No. 3, p. 603-609, 全文	1-16
A	Naokata Yokoyama et al., Synthesis and Structure-Activity Relationships of Oxamic Acid and Acetic Acid Derivatives Related to L-Thyronine, J. Med. Chem., 1995, Vol. 38, No. 4, p. 695-707, 全文	1-16

 C欄の続きにも文献が列挙されている。 パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
 「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
 「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
 「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
 「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
 「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
 「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
 「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

12. 08. 02

国際調査報告の発送日

27.08.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

八原 由美子



4C 9261

電話番号 03-3581-1101 内線 451

C (続き) . 関連すると認められる文献		関連する 請求の範囲の番号
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	
A	EP 580550 A (Ciba-Geigy A.-G) 1994. 01. 26, 全文 &AU 667924 B2 & JP 06-172275 A &CA 2100817 A	1-16

第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見（第1ページの2の続き）

法第8条第3項（PCT第17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. 請求の範囲 17 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲17は、治療による人体の処置方法に関するものであって、PCT第17条(2)(a)(i)及びPCT規則39.1(iv)の規定により、この国際調査機関が国際調査を行うことを要しない対象に係るものである。
2. 請求の範囲 _____ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. 請求の範囲 _____ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見（第1ページの3の続き）

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

請求の範囲 1、2、14-16は、「肝エストロゲンスホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニスト」という所望の性質により定義された化合物を有効成分とする肝癌の予防または再発抑制剤に関するものである。そして、請求の範囲 1、2、14-16は、そのような性質を有するあらゆる化合物を包含するものであるが、PCT 6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎないものと認められる。

さらに、「肝エストロゲンスホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニスト」は、出願時の技術常識を勘案してもそのような性質を有する化合物の範囲を特定できないから、請求の範囲 1、2、14-16は、PCT 6条における明確性の要件も欠いている。

また、請求の範囲 3-10は、非常に多数の化合物を包含している。しかしながら、PCT 6条の意味において明細書に裏付けられ、また、PCT 5条の意味において開示されているのは、クレームされた化合物のごくわずかな部分にすぎない。

よって、調査は、肝エストロゲンスホトランスフェラーゼ発現抑制作用を有する甲状腺ホルモン受容体アゴニストと肝癌との関係について、及び、明細書に具体的に記載され、請求の範囲 11-13に特定されている化合物を有効成分とする肝癌の予防または再発抑制剤について行った。